



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

Toxina Botulínica em Medicina Dentária

Trabalho submetido por:

Cristiano Veloso

Para obtenção do grau de mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

Toxina Botulínica em Medicina Dentária

Trabalho submetido por:

Cristiano Veloso

Para obtenção do grau de mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por: Prof^a. Doutora Véronique Claire Marie Ferret

Nunes Harrington Sena

Setembro de 2020

Agradecimentos

Aos queridos colegas de faculdade, Juliana, Marília e minha dupla da box 83.

Um especial agradecimento a minha família pelo amor incondicional, apoio, compreensão, e pelas oportunidades que sempre me proporcionaram.

A minha psicóloga Ana que tanto ajudou nos momentos de desequilíbrio e esgotamento mental.

Aos meus funcionários da Clínica Orthodentis que lutaram durante a minha ausência para que meu sonho pudesse se tornar realidade.

Um agradecimento especial a minha orientadora Véronique Sena pelos ensinamentos.

Enfim, agradeço a todas as pessoas que fizeram parte dessa etapa decisiva em minha vida.

Resumo

A utilização de novas técnicas e produtos na área médico-dentária permite não só trazer maior conforto ao paciente mas também permite ao medico dentista de optar por novos tratamentos, com resultados mais satisfatórios para os seus pacientes quando atualizado com as novidades do mercado.

A neurotoxina botulínica (BoNT) ou apenas toxina botulínica de tipo A está presente cada vez mais no dia-a-dia na clínica, visto que traz benefícios funcionais e estéticos de grande relevância. Quando bem planejada, a sua aplicação permite ao paciente não só a redução de dores musculares mas também a melhoria da estética facial.

A BoNT pode ser aplicada em diversas situações, incluindo principalmente casos de sialorreia, disfunção temporomandibular e parafunções, correção de sorriso gengival e aplicação cosmética. Sua ação temporária e reversível também traz mais segurança ao paciente favorecendo que resultados indesejados sejam corrigidos em pouco tempo.

A importância do conhecimento atual sobre seu uso será o principal objetivo deste trabalho que explora os campos de aplicação da toxina botulínica e apresenta suas vantagens, sua aplicabilidade e seus efeitos adversos nas diferentes vertentes da Medicina Dentária.

Palavras-chave: “toxina botulínica”; “paralisia muscular”; “medicina dentária”; “medicina estética”

Abstract

The use of new techniques and new products in the medical-dental field not only brings greater comfort to the patient but also allows the dentist to choose new treatments, with more satisfactory results for his patients when he is updated with market news.

Botulinum neurotoxin (BoNT) or just type A botulinum toxin is increasingly present in daily clinical practice, as it brings functional and aesthetic benefits of great relevance. When well planned, its application allows the patient not only to reduce muscle pain but also to improve facial aesthetics.

BoNT is also used in several situations, including cases of sialorrhea, temporomandibular disorders and parafunctions, gingival smile correction and cosmetic application. Its transient and reversible action also brings more safety to the patient and allows correcting undesirable results in a short time.

The importance of current knowledge about its use will be the main objective of this work that explores the fields of application of botulinum toxin and presents its advantages, its applicability and its adverse effects in different aspects of Dentistry.

Key-words: “botulinum toxin”; “muscle paralysis”; "dentistry"; “aesthetic medicine”

Índice geral

I. Introdução.....	11
II. Desenvolvimento.....	13
1. A toxina botulínica.....	13
1.1 Perspetiva histórica.....	13
1.2 Botulismo.....	14
1.3 Estrutura e tipo.....	15
1.4 Mecanismo de ação.....	16
1.5 Farmacocinética.....	17
1.6 Imunogenicidade.....	18
1.7 Indicações.....	19
1.8 Riscos e efeitos adversos.....	21
1.9 Contraindicações.....	23
2. Aplicações terapêuticas da BoNT.....	24
2.1 Aplicações terapêuticas nas disfunções temporomandibulares.....	24
2.2 Aplicações terapêuticas nas parafunções.....	27
2.3 Aplicações terapêuticas na enxaqueca crónica.....	31
2.4 Aplicações terapêuticas na sialorreia.....	33
2.5 Aplicações terapêuticas na cirurgia oral e implantologia.....	36
2.6 Aplicações terapêuticas em cosmética.....	37
2.6.1 Linhas Frontais e glabellares.....	38
2.6.2 Região orbital lateral (pés de galinha).....	40
2.6.3 Região nasal.....	41
2.7 Aplicações terapêuticas no sorriso gengival.....	42
III. Conclusões.....	47
IV. Bibliografia.....	49
V. Anexos	

Índice de figuras

Figura 1 - Representação esquemática dos diferentes domínios da BoNT-A. (Retirado de Kukreja & Singh, 2015).....	16
Figura 2: Clássica visualização do mecanismo de ação da BoNT-A e visão emergente (Retirado de Muñoz-Lora et al., 2019).....	17
Figura 3: Efeito colateral da toxina botulínica (Retirado de Chang et al., 2015).....	22
Figura 4: Diagrama facial da colocação da agulha para injeção de toxina botulínica nos músculos temporal e masseter (Retirado de: Bentsianov, Francis & Blitzer, 2004).....	26
Figura 5: Efeito da BoNT-A no músculo masséter (Retirado de Quezada-Gaon & Wortsman Carrasco, 2016).....	29
Figura 6: Reconstruções tomográficas na hipertrofia do músculo masséter (Retirado de Rodrigues et al., 2013).....	30
Figura 7: Esquema de aplicação de BoNT em regiões específicas da cabeça e pescoço para redução dos sintomas (Retirado de Metelo, 2014).....	33
Figura 8: Imagem de ultrassonografia da glândula submandibular (Retirado de: Neurologia do HUCFF – Universidade Federal do Rio de Janeiro).....	35
Figura 9: Pontos de aplicação da BoNT em cosmética (Retirado de Gart & Gutowski, 2016).....	39
Figura 10: Locais típicos de aplicação na porção superior do músculo orbicular dos olhos, utilizando-se 3 pontos de punção (Retirado de: Gart & Gutowski, 2016).....	40
Figura 11: Locais típicos de aplicação de BoNT para redução da tensão muscular do músculo nasal (Retirado de Gart & Gutowski, 2016).....	42
Figura 12: BoNT e sorriso gengival (Retirado de: https://esteticaodontologia.com.br).....	43

Figura 13: Ponto de aplicação de BoNT para correção do sorriso gengival (própria autoria).....	44
---	----

Índice de siglas e abreviaturas

ACh – Acetilcolina

BoNT- Neurotoxina Botulínica

BoNT-A – Neurotoxina Botulínica A

BTX – Toxina Botulínica

FDA – Food and Drug Administrations

IHS – International Headache Society

HMM – Hipertrofia do músculo masséter

kDA – Quilodaltons (“Kilodaltons”)

MD – Medicina Dentária

SG – Sorriso gengival

SNAREs – Receptor solúvel de fixação de NSF (“Soluble NSF attachment receptor”)

I. Introdução

A neurotoxina botulínica (BoNT) foi descoberta há anos por investigadores através da experimentação animal e posteriores estudos tipo caso controlo que permitiram verificar a sua importância para reduzir sintomas em determinados tratamentos médicos (Jankovic, 2017). Foi apenas em 1989 que a FDA aprovou seu uso terapêutico na área médica que inicialmente serviu para tratar o estrabismo e blefarospasmo associado à distonia e posteriormente teve sua aplicação ampliada (Schantz & Johnson, 1992; Charles, 2004).

Seu mecanismo de ação é baseado no bloqueio da transmissão do impulso nervoso pelos motoneurônios A α impedindo os mesmos de libertar a sua acetilcolina (Ach) na junção neuromuscular, resultando numa paralisia muscular transitória (Archana, 2016; Gart & Gutowski, 2016; Jankovic, 2017).

Os efeitos terapêuticos e cosméticos são diversos, o que vem a causar um aumento na procura da BoNT como alternativa de tratamento. Sendo assim, suas aplicações em Medicina Dentária (MD) também foram ampliadas e abrangem desde cuidados paliativos na redução de dores musculares orofaciais até diminuição de rugas faciais melhorando a estética do paciente. Contudo, o conhecimento da ação da toxina, bem como suas contraindicações e efeitos adversos são essenciais para que o sucesso do tratamento seja alcançado com mais facilidade e segurança.

Como todo e qualquer procedimento que envolve a utilização de uma substância estranha ao organismo, reações adversas e efeitos colaterais podem ser observados, sendo que a dor de cabeça aparece na literatura como o mais frequente sintoma relatado por pacientes submetidos aos tratamentos com BoNT (Park, Lee & Lee, 2016). Apesar disso, as adversidades parecem não se sobrepor aos benefícios do uso da toxina, sendo assim uma alternativa bastante segura quando aplicada de maneira planejada e cautelosa (Majid, 2010).

II. Desenvolvimento

1. A toxina botulínica

A Medicina dentária (MD) tem utilizado cada vez mais novas técnicas e produtos que permitem uma nova abordagem tanto estética quanto funcional do paciente. Atualmente, um produto muito comentado é a toxina botulínica (BTX), usualmente denominada neurotoxina botulínica (BoNT), proteína neurotóxica produzida por bactérias gram-positivas, anaeróbias, geralmente do género *Clostridium botulinum* e utilizada como uma droga terapêutica em diversas situações incluindo o gabinete médico-dentário (Archana, 2016).

Apesar de não promover a cura das desordens em que pode ser aplicada, a BoNT consegue reduzir substancialmente os sintomas, agindo de forma a promover o relaxamento muscular e alívio ao paciente acometido (Charles, 2004).

1.1 Perspetiva histórica

A história da BTX/BoNT tem início no ano de 1817 com a descoberta do botulismo pelo médico alemão Justino Kerner, que relacionou as mortes por intoxicação alimentar em humanos com a toxina encontrada em salsichas infetadas, tendo também sido ele o primeiro a especular potenciais usos terapêuticos desta toxina (Kukreja & Singh, 2015; Jankovic, 2017).

Emelie Pierre Van Ermengem, um microbiologista belga, após verificar um surto de casos decorrentes da ingestão de presunto deumado em 1897, conseguiu isolar um agente patogénico nas fezes de um paciente contaminado e então denominou o microrganismo de *Bacillus botulinus*, que foi posteriormente renomeado *Clostridium botulinum* em 1922. Mais tarde, em 1979, o estudo foi traduzido e publicado em inglês o que permitiu o acesso a toda comunidade científica (Jankovic, 2017).

Foi no ano de 1973, que após diversos estudos, Allan Scott revolucionou a área médica da BoNT, visto que seu trabalho com macacos permitiu demonstrar eficácia dela no estrabismo sendo uma possível alternativa ao método cirúrgico desta perturbação (Jankovic, 2017).

De acordo com Schantz & Johnson (1992) a BoNT foi a primeira proteína proveniente de microorganismos a ser utilizada como alternativa para o tratamento de

doenças humanas. Devido suas características próprias capazes de paralisar a musculatura esquelética, esta toxina tem sido utilizada há mais de 20 anos em diversas abordagens terapêuticas sobre os músculos que contraem de maneira inapropriada ou exagerada (Schantz & Johnson, 1992; Charles, 2004).

Foi apenas no ano de 1989 que a “Food and Drug Administration” (FDA), agência federal do departamento de saúde e serviços humanos dos Estados Unidos, autorizou o uso da toxina botulínica sorotipo A, após anos de estudo em voluntários. Foi aprovada inicialmente para o tratamento do estrabismo e blefarospasmo associado à distonia (Schantz & Johnson, 1992; Charles, 2004).

Atualmente, existem diversos produtos no mercado que estão aprovados para uso terapêutico ou estético nas áreas de medicina e MD, incluindo primeiramente a pioneira toxina onabotulínica A (Botox), também a toxina abobotulínica A (Dysport), toxina incobotulínica A (Xeomin) e a toxina rimabotulínica B (NeuroBloc ou Myobloc) (Gart & Gutowski, 2016; Jankovic, 2017).

Todas as toxinas mencionadas possuem efeito semelhante e satisfatório, mas, diferem em sua estrutura química, proteínas acopladas, modo de produção e purificação, mecanismo de ação e eficácia quando comparadas (Jankovic, Vuong & Ahsan, 2003).

1.2 Botulismo

O botulismo é uma doença neurológica severa, rara, causada pela BoNT e que promove a paralisa e flacidez muscular por meio do bloqueio da liberação de ACh nas junções neuromusculares (Singh, 2006). A toxina propriamente dita é tóxica para os animais vertebrados pois por meio do enfraquecimento da musculatura esquelética, pode promover um estímulo exacerbado que eventualmente leva o paciente a morte por paralisia dos músculos respiratórios (Schantz & Johnson, 1992).

De acordo com Soares e Baptista (2005) o botulismo pode ser relacionado com a dieta, estando diretamente ligada à conservação de alimentos em casa como vegetais, batatas, presuntos, peixes e ovos, que foram cozinhados de forma errônea, impossibilitando a eliminação da toxina durante o aquecimento. Uma outra forma de manifestação do botulismo pode estar relacionada a feridas que ficam expostas como é o caso de fraturas, punções, lacerações e incisões (Da Silva, 2012). A “causa indeterminada

do botulismo” refere-se às situações da aplicação da toxina para fins terapêuticos (Da Silva, 2012).

É importante salientar que dependendo do serotipo da toxina e a dose administrada, os sinais e sintomas podem ser diferentes. Os mais recorrentes no caso de contaminação com a BoNT, são sinais de paralisia local com flacidez de forma simétrica e descendente a afetar os pares cranianos podendo se traduzir por disfagia, disartria, diplopia, xerostomia, mas também afetar o tubo digestivo manifestando-se por náuseas e diarreias e o diafragma de que pode acarretar em falência respiratória (Sposito, 2009).

1.3 Estrutura e tipo

Estruturalmente, a BoNT pode ser dividida em 7 serotipos (A-G) e mais de 40 subtipos mas, apenas os tipos A e B são utilizados comercialmente com destaque para a BoNT do serotipo A (Gart & Gutowski, 2016, Jankovic, 2017). Apesar de terem sequências diferentes de aminoácidos e respostas imunológicas que também são distintas, a estrutura das BoNTs é constituída de polipéptidos de aproximadamente 150 kDA, inativos, de cadeia única associada a proteases (Pirazzini, Rossetto, Eleopra & Montecucco, 2017).

A BoNT é constituída duma proteína que se divide em uma cadeia leve (50 kDA) N-terminal, uma metaloprotease e uma cadeia pesada (100 kDA) C-terminal, com uma porção N-terminal e C-terminal, sendo a primeira responsável pela liberação da cadeia leve no citosol da célula e a segunda o recetor crítico para a ligação da toxina (Figura 1) (Jankovic, 2017; Kumar, 2017; Pirazzini et al., 2017). As cadeias leves e pesadas unem-se através de uma ponte dissulfato (Tighe & Schiavo, 2013).

A estrutura tridimensional da BoNT (Figura 1) demonstra que cada região tem suas particularidades funcionalmente relacionadas ao mecanismo de intoxicação celular que é promovido pela toxina (Kukreja & Singh, 2015).



Figura 1: Representação esquemática dos diferentes domínios da BoNT-A. O domínio de ligação ao recetor da cadeia pesada está marcado em vermelho, o verde é a região de translocação da cadeia pesada e em azul a região catalítica da cadeia leve (Retirado de: “The botulinum toxin as a therapeutic agent: molecular and pharmacological insights” Kukreja & Singh, 2015).

1.4 Mecanismo de ação

A BoNT-A tem como mecanismo de ação básico o bloqueio da junção neuromuscular, impedindo a exocitose de ACh pelo terminal pré-sináptico do motoneurónio $A\alpha$ e sua ação nas fibras musculares levando ao relaxamento e enfraquecimento do músculo (Archana, 2016; Gart & Gutowski, 2016; Jankovic, 2017).

Após a injeção da toxina, a cadeia pesada liga-se aos terminais nervosos motores colinérgicos pré-sinápticos e acaba por entrar no neurónio pelo processo conhecido por endocitose (Park, Lee & Lee, 2016). Já a cadeia leve possui uma ação proteolítica que induz a lise de proteínas que fazem a união das vesículas colinérgicas com a membrana celular das terminações nervosas, causando o clássico relaxamento da musculatura (Majid, 2010).

Sumariamente, a BoNT-A age de maneira a entrar nas terminações nervosas de modo a clivar e inativar proteínas tipo SNAREs que são cruciais para a exocitose dos neurotransmissores como a ACh impedindo a contração muscular (Figura 2) (Muñoz-Lora, Del Bel Cury, Jabbari & Lackovic, 2019). Ao bloquear a transmissão das sinapses colinérgicas no sistema nervoso periférico, a ação da toxina é consolidada e perdura por uma média de 4 a 6 meses até a reconstituição das proteínas SNAREs e da atividade

muscular que requer o surgimento de novas terminações nervosas (Schantz & Johnson, 1992; Marciano, Aguiar, Vieira & Magalhães, 2014).

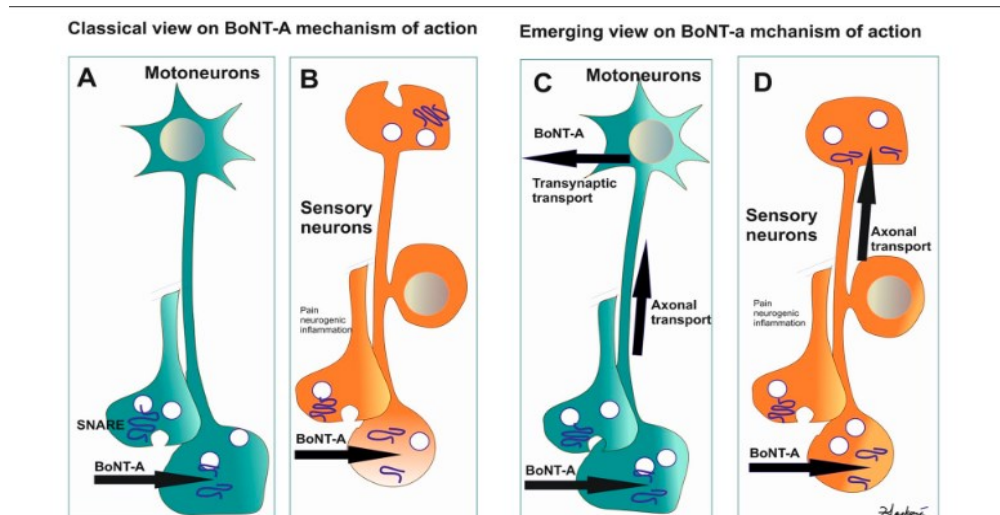


Figura 2: Mecanismo de ação da BoNT-A onde a toxina cliva as SNAREs (proteína SNAP25) impedindo a liberação de acetilcolina pelos neurônios motores (A) causando paralisia. Nos neurônios sensoriais (B), a BoNT-A possui o mesmo mecanismo que impedem a liberação de neurotransmissores ou mediadores que bloqueiam a dor e possivelmente inflamação. Em (C) temos uma visão emergente onde pesquisas atuais sugerem a existência de transporte axonal retrogrado de BoNT-A em neurônios motores e em neurônios sensoriais (D) da periferia para o sistema nervoso central (Retirado de: “Botulinum Toxin Type A” Muñoz-Lora et al., 2019).

1.5 Farmacocinética

O processo conhecido por farmacocinética envolve algumas etapas que muitas vezes conseguem ser detalhadas para determinados medicamentos e substâncias, contudo, com a BoNT a identificação do processo torna-se dificultada principalmente pelo fato de que mesmo quando aplicadas altas doses da neurotoxina, baixas quantidades de proteína são detetadas, tornando assim o processo pouco conhecido entre os pesquisadores; além disso, o seu efeito local impede uma análise proteica sistêmica pois quando aplicada no local desejado, rapidamente ocorre a etapa de ligação e afeta o músculo em que foi injetada. Da mesma forma, estudos com camundongos demonstram que a BoNT que não é ligada acaba sendo diluída pela circulação linfática, dificultando novamente o processo de compreensão da farmacocinética (Pirazzini et al., 2017).

O efeito neurotóxico das BoNTs é sumariamente dividido em 5 partes (Huang, Foster & Hogachefsky, 2000; Montal, 2010; Tighe & Schiavo, 2013):

- 1) Ligação;
- 2) Internalização;
- 3) Tráfego intracelular;
- 4) Translocação por membrana;
- 5) Degradação proteolítica de alvos intracelulares específicos.

O processo de difusão da toxina até o início da sua ação demora aproximadamente de 3 a 7 dias, porém, seu efeito pode ser notado geralmente até 3 dias após a aplicação, sendo que seu efeito máximo é visualizado após 1 a 2 semanas (Majid, 2010). Quanto à durabilidade, o seu efeito varia de 3 a 4 meses para o sistema somático, podendo alcançar períodos mais longos para alvos do sistema nervoso autónomo e vai também depender diretamente do tônus muscular e do padrão de atividade muscular do paciente, bem como, de outros fatores como a dose aplicada, a concentração após reconstituição da toxina, da técnica de injeção e da resposta imune do paciente (Gart & Gutowski, 2016).

Há grande importância em realizar o acompanhamento do paciente tratado com a BoNT, visto que muitas vezes pode ser necessário realizar um reforço da dose aplicada a fim de serem promovidas pequenas correções (Alouf, Murphy & Alouf, 2019).

1.6 Imunogenicidade

De acordo com Pirazzini et al. (2017) a administração da BoNT desencadeia uma produção de anticorpos, o que se assemelha com o processo que acontece com qualquer antigénio (substância estranha) que entra em contato com o corpo humano, gerando um processo de imunogenicidade, inibindo os efeitos terapêuticos da toxina, que parece ocorrer em pouquíssimos casos, em torno de 2,5%.

A formação destes anticorpos, chamados de neutralizantes ou bloqueadores, podem vir a promover uma falha do tratamento com a BoNT pois ligam-se aos antigénios da toxina de modo a causar uma redução da sua ação (Sposito, 2009; Pirazzini et al., 2017) podendo causar um resultado diferente do esperado (Gart & Gutowski, 2016).

Alguns fatores parecem influenciar a resposta imunológica, como por exemplo intervalos curtos de injeção, reforços e grandes doses únicas. Contudo, não são apenas condições relacionadas à aplicação que podem promover um quadro de imunogenicidade pois as próprias características imunológicas do paciente podem vir a influenciar no resultado (Dressler & Benecke 2007; Sposito, 2009).

Muitas vezes saber qual foi a causa da falha da terapia com a BoNT pode ser difícil, isto porque são diversos os fatores que podem estar a comprometer o resultado, não só os fatores como o manejo do paciente, mas também o comportamento do mesmo posteriormente à aplicação, como a falta de acompanhamento do resultado e não retorno para avaliação ou até mesmo a realização de retoques por outro profissional (Archana, 2016).

1.7 Indicações

Apesar da descoberta da BoNT ser datada do século XIX, a utilização da neurotoxina como método terapêutico só foi autorizada pela FDA em 1989 e a partir de então, as diversas áreas médicas puderam aprimorar e ampliar suas aplicações de forma a melhorar a qualidade de vida do paciente.

Na literatura, podemos encontrar tratamentos que utilizam a BoNT como alternativa terapêutica principal, dentre eles as distonias diversas como a cervical e oromandibular (incluindo bruxismo), blefarospasmo, tiques e tremores, sialorreia, dor, depressão e outras desordens relacionados com o movimento (Hoque & McAndrew, 2009; Jankovic, 2017). Podemos dizer que as aplicações são tão variáveis que abrangem desde tratamentos com objetivo de redução da dor, tratamento de tremores e podem incluir também as mais diversas indicações cosméticas (Anexo I) (Sposito, 2009; Azam, Manchanda, Thotapalli & Kotha, 2015).

Em MD, as aplicações da BoNT também são diversas e cada vez mais estudadas de modo a aumentar sua aplicabilidade no âmbito de ajudar os pacientes nos tratamentos, sejam eles cosméticos ou terapêuticos. Sua maior indicação ainda é para o tratamento de distúrbios provenientes da contração muscular anormal, inapropriada ou excessiva, mas a sua utilização para tratar dores, incluindo casos de inflamação na ATM, também interessam a área da MD (Jankovic, 2017; Muñoz-Lora et al., 2019). Além disso, estudos

apontam a utilização da BoNT como finalidade de manejo da dor e na cirurgia oral (Park, Lee & Lee, 2016).

De acordo com Archana (2016), a BoNT tem ampla utilização nas desordens orofaciais incluindo as dores orofaciais como a neuralgia trigeminal, desordens das glândulas salivares como a sialorreia, hipertrofia do músculo masseter, desordens da ATM, trismo, sorriso gengival e desordens do nervo facial como a paralisia; há também algumas aplicações menos difundidas no gabinete médico dentário porém podem ser utilizadas, como por exemplo, auxiliar em tratamentos oncológicos, para reconstrução microcirúrgica, durante procedimentos periodontais e de colocação de implantes dentários e no tratamento de cicatrizes hipertróficas (Archana, 2016).

Na cosmética médico-dentária, podemos afirmar que a utilização mais comum é no tratamento das rugas faciais na região glabellar abrangendo os músculos próceros e corrugadores, região frontal nas linhas evidentes na região da testa, região perioral e também ao redor dos olhos, nos conhecidos “pés de galinha” (Park, Lee & Lee, 2016).

O terço superior da face apresenta uma menor perda de volume quando comparada às demais regiões da face, fazendo com que aplicações de BoNT nesta área promovam resultados satisfatórios, que incluem a região frontal, orbicular superior, glabellar e de corrugadores. Já o terço médio evidencia uma perda mais expressiva de volume de acordo com o processo natural de envelhecimento e por conta disso esta região pode requerer a aplicação da BoNT em associação aos preenchedores faciais. O terço inferior e região de pescoço possuem diversos pontos de aplicação, incluindo a região mentoniana, masseterica e platisma, alcançando bons resultados (Gart & Gutowski, 2016).

As indicações devem ser bem estudadas pelo médico dentista de modo a realizar o procedimento com as recomendações adequadas; assim, uma anamnese e exame clínico detalhados auxiliam num planeamento direcionado. Um estudo conduzido por Alouf, Murphy & Alouf (2019) realizou previamente às aplicações, fotografias, questionários sobre a percepção do paciente sobre as suas rugas e aplicou a Escala de Merz® de envelhecimento que permite analisar de modo digital o grau de envelhecimento da pele, facilitando o planeamento digital e o sucesso do tratamento (Anexo II).

O processo de entendimento das necessidades do paciente juntamente das suas perspectivas de resultados é essencial para verificar quais indicações são melhores (Alouf, Murphy & Alouf, 2019).

1.8 Riscos e efeitos adversos

A BoNT é amplamente utilizada e traz grande segurança ao médico dentista, isso porque estudos relatam que a neurotoxina não parece alcançar o Sistema Nervoso Central (SNC). Além disso, o processo é reversível e passível de correções, o que o torna ainda menos preocupante. Contudo, alguns efeitos adversos são referidos na literatura, destacando-se a imunogenicidade, alergias e complicações locais (Sposito, 2009; Majid, 2010).

Logo após a aplicação da toxina, seja ela feita de forma cosmética ou terapêutica, alguns efeitos adversos podem ser notados em proximidade ao local onde foi realizada a introdução do produto, causando eventualmente dor, sangramento, vermelhidão, formigamento, hematomas, inchaço ou hipersensibilidade, rigidez ou enfraquecimento da musculatura (Archana, 2016).

De acordo com Kurkeja & Singh (2015) os efeitos adversos que podem surgir advindos da aplicação da BoNT podem ser divididos em locais ou sistêmicos, onde:

- Locais: resultados da difusão da toxina do local de aplicação do produto para tecidos adjacentes;
- Sistêmicos: resultados do transporte da toxina do local de aplicação pela corrente sanguínea para tecidos afastados.

As complicações são maioritariamente locais e relativamente leves quando reportadas; já as complicações sistêmicas são apontadas como raras e muitas vezes sem relação com a dose administrada e podem incluir sintomas como fadiga, fraqueza, náusea e prurido (Majid, 2010). A diluição da toxina, por sua vez, influencia a capacidade de dispersão do produto, podendo assim afectar outras estruturas, acabando por causar diversas reações adversas (Sposito, 2009).

Os efeitos colaterais mais comuns após aplicação da BoNT são a ansiedade, tontura, sonolência, dor de cabeça (relatada como o sintoma mais comum), secura dos olhos e boca, faringite, disfagia, dor facial, sintomas de gripe, incapacidade de focar os olhos, visão dupla ou embaçada, pálpebra ou sobrancelhas caídas, sensibilidade à luz, náusea, sudorese, febre, calafrios, reações alérgicas (erupções cutâneas por exemplo), prurido, dispneia, aperto no peito, edema e eritema no rosto (Figura 3), rouquidão da voz, infecção respiratória, anafilaxia, urticária, eritema multiforme, perda do controle da bexiga, perda de força, paralisia, convulsões, etc. (Hoque & McAndrew, 2009; Majid, 2010; Archana, 2016; Park, Lee & Lee, 2016).



Figura 3: Efeito colateral da toxina botulínica – (A) Paciente antes de injeções de neurotoxina botulínica tipo A. O paciente apresenta inchaço nos olhos, capuz palpebral e dermatocalase (seta), que são fatores de risco para linfostase secundária e edema palpebral. (B). Uma semana após a aplicação. Inchaço periorbital bilateral e eritema leve são observados 3 dias após a injeção. O paciente foi aconselhado a aplicar compressas mornas sobre os olhos, piscar com frequência e auto-massagem na área afetada para aumentar a circulação. Nem antibióticos ou anti-histamínicos foram usados. (C) Duas semanas após o paciente apresentar inchaço periorbital bilateral e eritema com inchaço resolvidos (Retirado de: “Nonallergic Eyelid Edema After Botulinum Toxin Type A Injection” Chang, Chang, Shen, Chen, Chan., 2015).

Um estudo recente mostrou que após a aplicação do BoNT e quando sua ação começa a ser observada, existem 5 razões principais que podem explicar as consequências não desejáveis do tratamento (Ruiz-Rodriguez & Martin-Gorgojo, 2015):

- 1) Aplicação exagerada da dose de toxina o que provoca uma “falta de expressão facial”;
- 2) Injetar a BoNT no músculo frontal ao invés do músculo corrugador o que pode causar um arqueamento das sobrancelhas de forma exagerada;

- 3) Injetar na porção superoexterna do músculo orbicular dos olhos o que também leva a uma elevação excessiva das sobrancelhas;
- 4) Injetar a toxina no músculo frontal em pessoas que não o utilizam para levantar as pálpebras, o que pode causar ptose palpebral;
- 5) Injetar excessivamente nos “pés de galinha” resultando num aumento de bolsas que podem existir por conta da retenção de líquido.

Além dos erros decorrentes da ação da toxina em determinadas regiões da face, o mesmo estudo refere algumas consequências que podem acontecer, como por exemplo, através da omissão da injeção da BoNT em algumas regiões como no terço inferior da face (o que diminui a eficácia do tratamento como um todo), ou a ausência de aplicação nas rugas produzidas após aplicação da toxina (o que faz aparecer rugas não naturais), ou ainda, o desconhecimento dos padrões de contração muscular ou das diferenças entre as rugas femininas e masculinas (que diferem de pessoa para pessoa), um planejamento errado e por fim, a utilização da BoNT sem outros tipos de tratamentos (o que compromete o seu sucesso) (Ruiz-Rodriguez & Martin-Gorgojo, 2015).

Apesar das aplicações da BoNT, a expressão facial pode ficar comprometida em caso de aplicação exagerada ou errada o que pode levar a um aspecto artificial, sendo assim altamente recomendado e necessário que o médico dentista tenha conhecimento amplo da anatomia facial bem como zonas de risco de aplicação de BoNT, caso contrário, a aplicação deve ser contraindicada, dada a importância da realização do tratamento com um profissional habilitado e capacitado (Marciano et al., 2014).

Desta forma, por mais que sua utilização seja altamente recomendada pelos profissionais de saúde e sua margem de segurança seja ampla, é necessário conhecer os possíveis efeitos adversos visto que cada paciente possui características únicas que podem influenciar no resultado e reações que podem surgir.

1.9 Contraindicações

Geralmente as contraindicações são mínimas para o uso da BoNT, mas de acordo com a Allergan®, estas podem ser consideradas absolutas em pacientes grávidas ou durante o aleitamento, em pacientes com distúrbios nas junções neuromusculares – miastenia gravis, esclerose lateral amiotrófica e miopatias – quando há risco de interação

medicamentosa (antibióticos aminoglicosídeos, quinidina, bloqueadores dos canais de cálcio, sulfato de magnésio, succinilcolina e polimixina) e síndrome de Eaton-Lambert e em casos de sensibilidade à fórmula (Huang, Foster & Hogachefsky, 2000; Majid, 2010).

Além disso, estudos apontam a necessidade de fazer atenção a pacientes que possuem doenças sistêmicas como asma e arritmia que podem vir a apresentar efeitos colaterais marcantes e por isso devem ser analisados cuidadosamente antes de realizar a aplicação da toxina (Cote, Mohan, Polder, Walton & Braun, 2005).

2. Aplicações terapêuticas

2.1 Aplicações terapêuticas nas disfunções temporomandibulares

A desordem temporomandibular (DTM) é caracterizada como uma síndrome dolorosa, que acomete a região orofacial. Constitui num conjunto de distúrbios que envolve músculos mastigatórios, articulação temporomandibular (ATM) e estruturas associadas, prevalente em mulheres (Slade, et al., 2019).

Atualmente sabe-se que a DTM é uma patologia com características muito complexas e de origem multifatorial associada a fatores como: hábitos parafuncionais voluntários (roer unhas, segurar objetos nos dentes) e involuntários (bruxismo e apertamento), fatores sistêmicos; fatores psicológicos, traumas, alterações oclusais entre outros, assim, a tentativa de isolar a causa nítida e universal não tem sido bem sucedida (De Leeuw, 2010; Antonia, Oliveira Netto, Sanches & Guimarães, 2013; Calixtre, Moreira, Franchini, Albuquerque-Sendín, Oliveira, 2015; De Carli et al., 2016).

Os sintomas mais relatados pelos pacientes com DTM são: dores localizadas na face (musculatura da região), orelha, cefaleia, dor miofascial com função mandibular alterada e dor nos dentes. Normalmente os pacientes relatam sensibilidade à palpação nos músculos e/ou ATMs, presença de sons articulares, limitação e desvios na abertura da boca. A dor geralmente localiza-se na área pré-auricular, irradiando para a região temporal, frontal ou occipital (De Leeuw, et al., 2010; Carrara, Conti & Barbosa., 2010; Antonia et al., 2013; Calixtre et al., 2015; De Carli et al., 2016).

Controlar a dor, recuperar a função e a amplitude de movimentos, reeducar o paciente e amenizar cargas adversas que perpetuam o problema e a restauração do

funcionamento social, são os objetivos principais do tratamento da DTM (Sharav & Benoliel, 2017).

Desse modo, uma anamnese rigorosa, exame físico intra e extraoral, identificando as características clínicas como pontos de gatilhos faciais (trigger points), além de exames de imagem (radiografias e ressonâncias magnéticas) quando necessário, são utilizados para o diagnóstico das DTMs, bem como para determinar a etiologia e estabelecer o tratamento mais adequado. A abordagem escolhida em primeiro plano, deve ser minimamente invasiva, conservadora e reversível (Carrara, Conti & Barbosa, 2010), uma vez que terapias inadequadas, podem gerar iatrogenias.

A escolha para a melhor terapia dependerá da etiologia da DTM e do diagnóstico individual de cada paciente. Para o tratamento podem ser adotadas orientações de autocuidado, intervenções psicológicas, exercício de fisioterapia, acupuntura, analgésicos, anti-inflamatórios, relaxantes musculares, narcóticos, ajustes oclusais, o uso de goteiras oclusais e BoNT-A (Machado, Zuchetto, Santos, Custódio, & Cunali, 2012; De Carli et al., 2013; Sharav & Benoliel, 2017; Sipahi et al., 2019).

O uso da BoNT, foi introduzida e tem sido indicada como um método terapêutico para o uso em DTM nas dores de origem muscular desde a década de 90, e nos últimos anos tem sido usada para o tratamento das desordens musculares (Connelly, Myung, Gupta, Tartaglia, Gizdulich, Yang & Silva, 2017). Por ser um miorelaxante potente e específico, a BoNT, quando injetada no músculo alvo, atua sobre a hiperatividade muscular, diminuindo a contratilidade e os movimentos distônicos. Além de promover o relaxamento dos músculos mastigatórios, atua na dor possibilitando uma função mandibular mais adequada (Machado et al., 2012; De Carli et al., 2016).

A BoNT atua nos músculos mastigatórios (pterigoideos medial e lateral, temporal e masseter) interferindo no mecanismo neurotransmissor, produzindo paralisia seletiva na região da ATM, trazendo uma sensação de desconpressão, o que proporciona um alívio da sintomatologia dolorosa, sendo assim, indicada principalmente para pacientes que não respondem aos demais tratamentos.

A abordagem terapêutica é feita somente nos músculos elevadores da mandíbula e a administração e aplicação devem seguir normas técnicas através de profissionais capacitados. Normalmente são realizadas 3 punções em pontos distintos do músculo masseter (na parte de maior volume sentida a palpação para evitar a artéria facial). Outro músculo no qual se faz a aplicação de toxina botulínica, é o temporal (Figura 4). Esse músculo tem o formato de leque e suas fibras, convergem para um tendão único no processo coronoide. São realizados dois pontos de punção, (também na área de maior confluência), observando a direção das fibras (Antonia et al., 2013; De Carli et al., 2016).

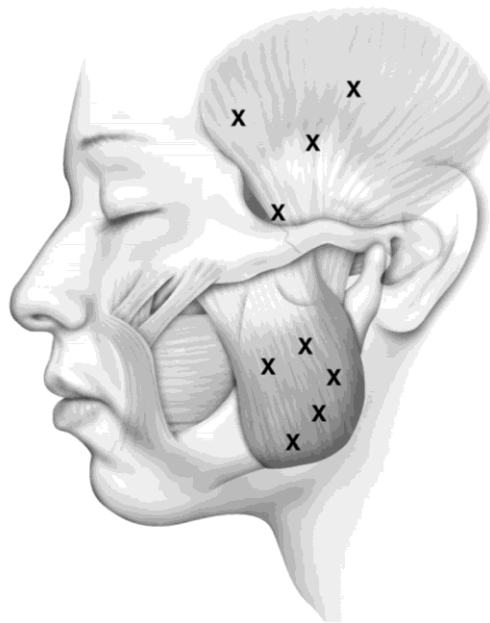


Figura 4: Diagrama facial da colocação da agulha para injeção de toxina botulínica nos músculos temporal e masseter (Retirado de: Bentsianov, Francis & Blitzer, 2004).

A quantidade de unidades aplicadas, varia de acordo com o grau de comprometimento e do tamanho do músculo, porém, devem ser feitas com as mesmas proporções bilateralmente (Alvarez-Pinzon, Sigua-rodriguez, Goulart & Filho, 2018). O período de ação BoNT pode variar de 90 a 120 dias, entretanto, o efeito analgésico pode persistir por mais tempo. Essa melhora está relacionada com a descontração e ação local que parece quebrar o ciclo da dor crônica, tendo um impacto psicológico positivo para os pacientes e seus familiares (Machado et al., 2012).

Os efeitos colaterais temporários da injeção intramuscular de BoNT são raros e quando presentes, podem estar relacionados com a quantidade da dose administrada, podem ser observados quadros de hipotensão, náusea, vômito, disfagia, disartria ou até

estarem relacionados aos erros nas técnicas de aplicação. Mesmo ocorrendo, tais efeitos são transitórios, desaparecendo algumas semanas após as aplicações (Azam et al., 2015; Muñoz-Lora, 2019).

Além disso, alguns estudos relatam efeitos adversos que podem levar à uma redução significativa do volume ósseo alveolar, do côndilo mandibular e ângulo da mandíbula, após o tratamento com a BoNT. Porém, estudos em humanos são escassos e os mecanismos por trás desse fenômeno, ainda precisam ser investigados (Klein, Brenner, Sato & Robert, 2014; Lee et al., 2017).

A utilização da BoNT pode ajudar restaurar o equilíbrio biomecânico e melhorar as perspectivas dos tratamentos para as alterações musculares. Embora os resultados dos vários estudos que relacionam a BoNT com a DTM sejam promissores, não existe ainda um consenso nos resultados apresentados o que dificulta estabelecer a melhor técnica para o tratamento. Assim propõe-se que sejam realizados mais estudos que comprovem que a mesma, tenha resultados significativos para o tratamento.

2.2 Aplicações terapêuticas nas parafunções

O bruxismo pode ser definido como uma desordem funcional caracterizado pela atividade muscular mastigatória repetitiva de apertar e/ou ranger os dentes, o que resulta em um transtorno involuntário e inconsciente de movimentos (Jankovic, 2018; Lobbezoo, Ahlberg, Raphael, Wetselaar, Glaros, Kato, Santiago, Winocur, De Laat, De Leeuw, Koyano, Lavigne, Svensson & Manfredini, 2018).

Atualmente, ele é a parafunção mais frequente nos adultos e não pode ser definida como uma entidade única, mas sim dividido em duas entidades distintas (bruxismo em vigília e bruxismo do sono). Dependendo do grau de contração muscular e movimentação mandibular, pode ser caracterizado como bruxismo cêntrico (apertamento dentário) e excêntrico (ranger e apertamento) (Jankovic, 2018).

Essa desordem é considerada como um distúrbio psicofisiológico grave, e tem etiologia multifatorial. Os episódios são inconstantes ao longo do tempo e podem se manifestar tanto com momentos de hiperatividade como em momentos de silêncio, o que resulta consequências sistêmicas e locais importantes para o paciente (Redaelli & Battistella, 2017; Shim, Lee, Park, Kim, Hong & Kim, 2020).

O bruxismo apresenta um grau de agressividade variado e pode provocar danos no periodonto, alterações na ATM, deslocamento dentário, alterações na sensibilidade dentária, desgastes dos dentes, hipertrofia muscular, problemas sistêmicos como dores de cabeça, alterações comportamentais e psicológicas. Esse habito parafuncional é um grande desafio para a medicina dentária e deve ser diagnosticado e tratado de imediato, pois os danos podem ser irreversíveis (Pontes & Prietsch, 2019).

Apesar de não haver um consenso sobre a melhor forma de tratamento, existe uma variedade de opções terapêuticas, funcionais e medicamentosas disponíveis para o controle dessa parafunção. A BoNT tem-se mostrado uma opção promissora, segura e eficaz na terapia do bruxismo do sono e vigília (Redaelli & Battistella, 2017).

Segundo estudos, a BoNT diminui a amplitude da atividade eletromiográfica dos músculos injetados, resultando na redução da atividade muscular periférica, sem afetar o sistema nervoso central, sendo, portanto, efetiva no controle do bruxismo (Lee et al., 2010; Antonia et al., 2013; Shim et al., 2020).

A eficácia do uso de toxina foi confirmada em um estudo onde após a aplicação de 20U em três pontos de cada masseter de 25 pacientes com bruxismo excêntrico, que resultou numa melhora em 90% deles (Al-Wayli, 2017).

A abordagem terapêutica é feita nos músculos elevadores da mandíbula mais especificamente nos masseteres, sempre bilateralmente. Quando se observa facetas de desgastes nos caninos e /ou incisivos, alguns autores preconizam a intervenção nos músculos temporais, principalmente (Long, Liao, Wang, Liao & Lai, 2012).

O local de punção do masseter e temporal é identificado por palpação, no local de maior volume dos músculos e em relação aos pontos de punção. Normalmente a BoNT é aplicada através de três pontos distribuídos no masseter (com o padrão triangular) e dois pontos no ventre anterior do temporal, bilateralmente (Figura 5).

Comumente, utiliza-se 30U em cada masseter e 20U em cada porção anterior do temporal, distribuídos em cada ponto por músculo (Lee et al., 2010), entretanto, a quantidade de unidades está relacionada com o grau de comprometimento da parafunção.

O efeito clínico da BoNT pode ser notado entre 7º e 14 º dia após a sua aplicação e permanecem ativos em média de 3 a 4 meses (Balbinot, 2010). Os efeitos colaterais mais comuns estão relacionados a dor, edema, cefaleia, sintomas gripais, boca seca e alteração da assimetria do sorriso, porém, os benefícios da terapia, encorajam o seu uso.

A hipertrofia do músculo masseter (HMM) é um fenômeno relativamente incomum que consiste no aumento excessivo dessa musculatura, de forma uni ou bilateralmente e que na maioria das vezes, resulta em um desconforto estético para o paciente (Fedorowicz, Van Zuuren & Schoones, 2013). A etiopatologia ainda é indeterminada, porém tem sido atribuída fatores como: bruxismo crônico, distúrbios das articulações, estresse emocional, hiperfunção e parafunção massetérica e raramente acarreta em problemas de saúde (Graziano, et al., 2016). A HMM é uma condição benigna e comumente, acomete jovens adultos, entre a segunda e quarta décadas de vida, sem predileção por sexo e assintomático, embora a dor e a limitação funcional possam estar presentes nessa condição (Kebede & Megersa, 2011). Clinicamente, é comum observar um aumento de volume do músculo masseter de fácil delimitação, uni ou bilateral, raramente há história de dor (Figura 5) (Kebede & Megersa, 2011).



Figura 5: Aplicação de BoNT-A no músculo masséter: Antes (à esquerda) e 3 meses após (à direita)
(Retirado de Quezada-Gaon & Wortsman Carrasco, 2016).

Comumente, o diagnóstico é realizado clinicamente, através do exame físico e da história do paciente, entretanto, uma correta avaliação, evita que a HMM seja confundida com outras patologias, assim, exames de radiografias convencionais, ultrassonografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada e exame anatomopatológico confirmam o aumento de espessura muscular e/ou óssea e estabelecem um plano de tratamento, seja ele conservador ou cirúrgico (Figura 6) (Fedorowicz, Van Zuuren & Schoones, 2013).

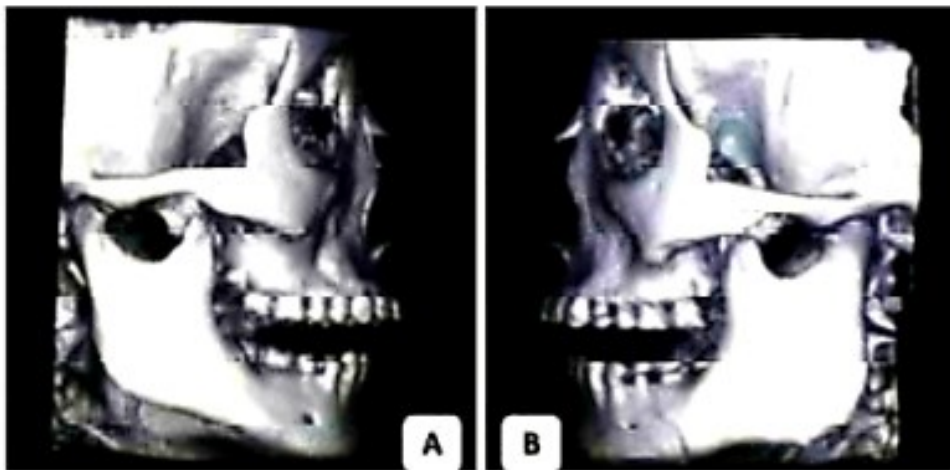


Figura 6: Reconstruções tomográficas na hipertrofia do músculo masséter: A – Reconstrução tomográfica computadorizada tridimensional evidenciando o volume ósseo normal do lado direito, na região da inserção do músculo masséter; B – Reconstrução tomográfica computadorizada tridimensional evidenciando o aumento do volume ósseo do lado esquerdo, na região da inserção do músculo masséter (Retirado de: “Hipertrofia Unilateral do Músculo Masséter: Relato de Caso”. Rodrigues et al., 2013).

Na literatura, encontramos várias modalidades de tratamentos específicos para a HMM, desde procedimentos cirúrgicos como a redução do músculo masseter, remoção do ângulo da mandíbula, neurectomia do nervo massetérico e ressecção da bola de Bichat, como procedimentos conservadores, farmacologia, ajustes oclusais e o tratamento com BoNT (Fedorowicz, Van Zuuren & Schoones, 2013).

O tratamento da HMM com o uso da BoNT, tem demonstrado eficácia ao longo do tempo através de diferentes protocolos de aplicação. Quando injetada no músculo hiperativo, a BoNT induz uma paresia que promove a redução do diâmetro das fibras musculares, e, caso haja alguma hipertrofia muscular, esta normaliza o tamanho do músculo. Repetidas aplicações podem levar à remodelação óssea (Lee et al., 2010).

Além da significativa diminuição da intensidade das contrações musculares, observa-se melhora nos casos tratados para a estética do contorno facial (Klein et al., 2014, Shim, Lee, Kato, Park, Heo & Kim, 2014, Shim et al., 2020). Na abordagem cosmética, em faces quadradas, em que a principal causa está relacionada ao músculo masseter, a BoNT tende a estabelecer um formato triangular semelhante a rostos mais jovens (Klein et al., 2014).

Tanto para o controle do bruxismo, como para o HMM, as aplicações de BoNT devem ser feitas nos pontos de inserção dos músculos masseter e pterigoideo lateral. A palpação criteriosa é indispensável para a marcação dos pontos anatómicos onde serão feitas as punções, entretanto, existem controvérsias em relação ao número de pontos e dosagens a ser utilizada (Redaelli & Battistella, 2017).

A terapia com BoNT surge como uma alternativa de tratamento por ser um método simples, seguro e com resultados clínicos satisfatórios para a HMM. Entretanto, ainda existem controvérsias entre os autores sendo necessário novos estudos em relação as doses os efeitos adversos e duração do tratamento para essa hipertrofia.

2.3 Aplicações terapêuticas na enxaqueca crônica

Atualmente a cefaleia é um sintoma prevalente na população, raramente é um fenomeno isolado e pode ter vários tipos de causas. É classificada em dois grupos etiológicos: cefaleias primárias (enxaqueca, cefaleia tensional e cefaleia em salva) e cefaleias secundárias, que podem ocorrer devido à presença de outras patologias como entre outros tumores do sistema nervoso central. As cefaleias são consideradas desordens debilitantes, que interferem substancialmente na qualidade de vida dos pacientes (IHS, 2013; Cruz, da Cruz, da Cruz & de Camargo, 2017).

A cefaleia do tipo tensional é a mais comum dentre essas desordens e possui uma fisiopatologia complexa e pouco conhecida. É caracterizada pela sensação de aperto ou pressão na cabeça, bilateralmente, com intensidade leve a moderada que pode durar horas ou dias, de todas as cefaleias primárias, essa é a mais frequente. Entretanto, a enxaqueca apresenta-se em crises intermitentes, normalmente é unilateral, pulsátil, de intensidade moderada a intensa. Os sintomas estão associados a náusea, tontura, vomito, sonofobia e

fotofobia, que agravam quando associadas as atividades diárias (Borges Melo, Barcelos, Carvalho Junior, Santos, Honorato 2013; IHS, 2013; Cruz et al., 2017).

A cefaleia em salva (facadas) é a mais severa das cefaleias primárias e pode ser classificada como crônica ou episódica. Os sintomas estão relacionados a dor intensa de um lado da cabeça, localizada na tempora ou ao redor dos olhos, de curta duração, transitória e pode estar associada a outras cefaleias como a enxaqueca (IHS, 2013).

De um modo geral, o tratamento das cefaleias primárias é feito através de fármacos como antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), relaxantes musculares, tripanos, terapia, fisioterapia, acupuntura e BoNT. O uso da BoNT pode enfraquecer de forma seletiva a musculatura dolorosa, interrompendo o ciclo de espasmos e dor, porém, seu efeito é temporário e necessita de outras aplicações para o controle dos sintomas (Laskin et al., 2012).

Para Borges et al. (2013), a cefaleia tensional pode ter como fator etiológico a dor miofascial por tempo prolongado. A dor miofascial é a presença de regiões sensíveis conhecidos como ponto de gatilho ou “Trigger- points” que quando palpados, podem provocar a dor local ou a irradiação para outras regiões como os músculos mastigatórios e a região cervical.

O uso de BoNT nas cefaleias do tipo tensional tem sido indicado como uma terapia alternativa, para pacientes em que os tratamentos ou medicamentos são pouco tolerados ou contraindicados, uma vez que os seus benefícios decorrem de uma provável interrupção temporária entre o processamento central da dor e a nocicepção periférica, diminuindo a frequência das cefaleias, contudo, o efeito da inativação dos músculos temporais pode acarretar no surgimento da hiperatividade e dor em outros músculos da mastigação (Cruz et al., 2017).

Estudos revelam que o uso da BoNT nas cefaleias do tipo enxaquecas, principalmente no uso profilático em pacientes adultos, tem se mostrado eficaz e segura, atuando na redução da frequência da dor (Diener et al., 2010).

As aplicações normalmente são feitas na zona frontal, nuca e músculo temporal (Pedraza et al., 2015). As injeções são ministradas por via intramuscular, doses fixas entre 155U e 195U, executadas bilateralmente, divididas da cabeça e pescoço no lado direito e esquerdo (Figura 7).

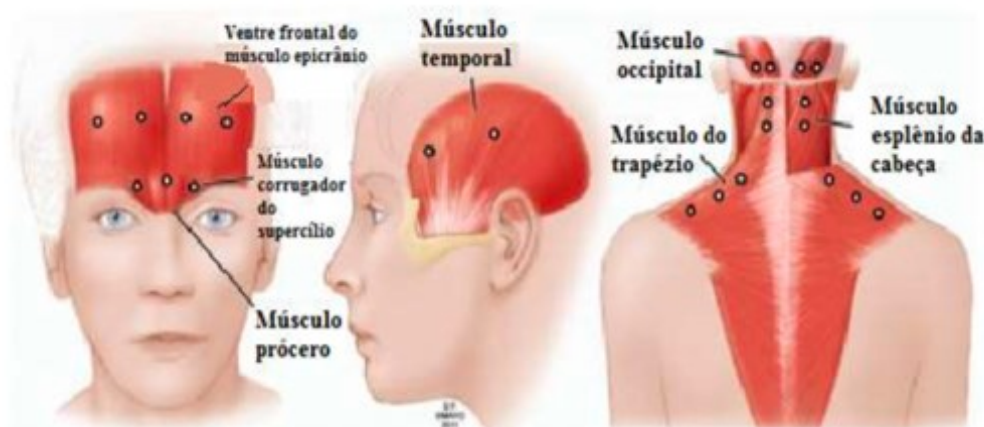


Figura 7: Esquema de aplicação de Bo NT em regiões específicas da cabeça e pescoço para redução dos sintomas (Metelo, 2014).

Pedraza et al. (2015), em estudo prospectivo com 91 doentes, onde foi aplicado 1 ou 2 ciclos de BoNT (155U) em pacientes com enxaqueca crônica sem resposta a outras medicações profiláticas, avaliaram a mudança no número de dias de enxaqueca por mês e no número de dias em que os doentes recorreram à medicação sintomática ou triptanos. Os resultados do estudo demonstram, que 43 dos doentes faziam abuso de medicamentos no início do tratamento. Dos 52 doentes que realizaram 1 ciclo de BoNT, apenas 12 desses pacientes não mostraram benefício com 1 única administração. Nos 39 pacientes que fizeram 2 administrações verificou-se uma redução significativa de todas as variáveis após o segundo ciclo de aplicação de BoNT.

O uso da BoNT nas cefaleias primárias, tem se mostrado benéfica, segura e bem tolerada, porém, é importante ressaltar que não se trata de um tratamento e sim de uma terapia alternativa para o controle dos sintomas dos pacientes. Além disso, ainda são poucos os estudos sobre a utilização da toxina no manejo das cefaleias, havendo a necessidade de mais evidências.

2.4 Aplicações terapêuticas na sialorreia

A sialorreia pode ser descrita como a incapacidade de reter a saliva dentro da boca ou engolir, podendo resultar no escape extra oral, aspiração e pneumonia recorrente, além de concomitantes dificuldades no processo de mastigação e articulação (Barbero, et al., 2015).

É uma condição comum em bebês e crianças até 4 anos de idade, entretanto, com a maturidade muscular, a criança passa a ter continência salivar o que prolonga esse quadro para além de 4 anos, considerado patológico (Lakraj, Moghimi & Jabbari, 2013).

A sialorreia caracteriza-se como um distúrbio comum observado em pacientes com alterações neurológicas (paralisia cerebral, doenças neuromotoras, doença de Parkinson e esclerose lateral amiotrófica, etc.). Nesses casos, o excesso de saliva não depende do aumento da sua produção, mas sim da fraqueza e incoordenação da musculatura facial (Vashista, Nguyen, White & Gillespie, 2013; Narayanaswami et al., 2016; Restivo, et al., 2018).

Independente da causa, a sialorreia é problemática, levando a complicações clínicas, funcionais, além de sequelas físicas e psicossociais, o que implica um impacto negativo na qualidade de vida do paciente e/ou cuidador (Vashista et al., 2013; Narayanaswami et al., 2016).

Em medicina dentária, os pacientes acometidos pela doença, estão frequentemente sujeitos a irritações periorais, aumento de lesões cariosas, rachaduras, infecções orais, odor fétido e interferências na fala, resultando muitas vezes, no isolamento social do paciente (Vashista et al., 2013; Dashtipour, Bhidayasiri, Chen, Jabbari, Lew, Torres-Russotto, 2017).

A sialorreia não é fácil de ser controlada. Existem diferentes tipos de abordagens terapêuticas para o controle da doença, uma delas é através de fármacos anticolinérgicos e anti-histamínicos, que reduzem o volume de saliva. Contudo apresentam diversos efeitos secundários como: retenção urinária, fadiga, irritabilidade, cefaleia e sonolência (Srivanitchapoom, Pandey & Hallett, 2014; Barbero et al., 2015; Restivo et al., 2018).

Outra abordagem terapêutica para o tratamento da sialorreia é a radioterapia, entretanto, é pouco utilizada devido ao risco do desenvolvimento de lesões malignas. Os procedimentos cirúrgicos (laringectomia, remoção das glândulas salivares ou substituição dos ductos submandibulares) são abordagens mais invasivas, com resultados permanentes, porém, trata-se de um procedimento delicado que expõe o paciente aos riscos da anestesia geral, sendo assim, indicados para casos graves e intratáveis (Srivanitchapoom et al, 2014; Restivo et al., 2018; Jost, et al., 2020). Dessa forma, surge a necessidade de um método alternativo aos tratamentos já existentes.

O uso da BoNT surge como uma abordagem paliativa e minimamente invasiva para a redução da produção e secreção salivar. Sua administração é indicada para pacientes com intolerância aos efeitos dos anticolinérgicos (Vashista et al., 2013; Dashtipour et al., 2017; Restivo et al., 2018). A segurança e eficácia da toxina botulínica em pacientes com sialorreia, vêm sendo reportada em diversos estudos recentes (Restivo et al., 2018; Dashtipour et al., 2017) inclusive em estudos a longo prazo (Jost et al., 2020).

A BoNT é injetada nas glândulas parótidas e submandibulares, para reduzir a estimulação dos seus receptores muscarínicos sem apresentar uma ação sobre o sistema nervoso central que resulta na redução temporária da secreção de saliva (Archana, 2016). Comumente, os pacientes continuam a manter uma taxa basal de secreção, evitando assim, a boca seca e subsequente risco de cárie dentária e infecções orais (Vashishta et al. 2013)

Porém, estudos recentes relatam que a aplicação de BoNT guiada através de ultrassom para a identificação das glândulas salivares favorece uma visualização em tempo real dos tecidos musculares, glandulares e suas estruturas circundantes (Barbero et al., 2015).

Em sua pesquisa Barbero et al. (2015), desenvolveram um protocolo de injeção de BoNT, guiada por ultrassom nas glândulas parótidas e submandibulares para o tratamento da sialorreia moderada a severa. A técnica garante a injeção direta dentro das glândulas salivares e produz uma melhoria demonstrável e duradoura da sialorreia, e se traduz por melhores resultados em termos de eficácia e segurança (Figura 8).

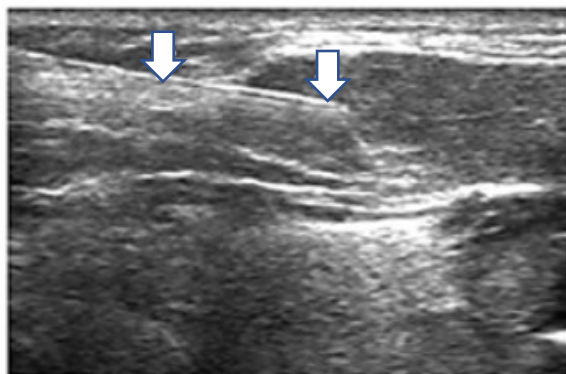


Figura 8: Imagem de ultrassonografia da glândula submandibular – Imagem verificada durante procedimento de injeção de toxina botulínica para o tratamento da sialorreia incapacitante em paciente com doença de Parkinson avançada. A imagem linear hiperecogênica da agulha pode ser claramente visualizada dentro do parênquima glandular – setas. (Retirado de: Neurologia do HUCFF – Universidade Federal do Rio de Janeiro).

Normalmente o efeito da BoNT dura cerca de 1 e 6 meses, após esse período, existe a necessidade de reaplicações da medicação. Os efeitos adversos, embora raros, incluem ligeira xerostomia, disfagia e dificuldade de mastigar, portanto, em pacientes com sialorreia, uma abordagem interdisciplinar é recomendável (Rodwell, Edwards, Ware & Boyd, 2012).

2.5 Aplicações terapêuticas na cirurgia oral e implantologia

Quando se analisam os benefícios da BoNT em cirurgia oral e implantologia, dois fatores destacam-se: a diminuição das forças musculares na região submetida à cirurgia ou estabilidade muscular no local da fratura quando existe e controle do bruxismo (Mittal, Single & Aggarwal, 2017).

Após o processo cirúrgico, as forças mastigatórias excessivas ou parafuncionais impedem uma boa cicatrização, caracterizada pela reconexão entre gengiva e osso. O uso de pequenas aplicações de BoNT, tem o potencial de limitar a intensidade do apertamento, proporciona o relaxamento muscular, além de auxiliar no reparo das lesões e permitir um ambiente mais estável, antes e após o ato cirúrgico (Rao et al., 2011).

O profissional pode optar por doses mais altas de BoNT, se o objetivo for o de limitar a contração dos músculos, como nos casos de fratura facial. Neste caso, a imobilização, facilita a formação do calo ósseo e a reabilitação funcional (Rao et al., 2011).

Um estudo prospectivo analisou pacientes com fratura zigomática, submetidos a cirurgia de fixação e complemento com BoNT, onde foi aplicado no músculo masseter, 100U no pré-operatório (12 a 48 horas), para reduzir os pontos de fixação e o movimento do osso. O mesmo processo foi realizado em fraturas de côndilo mandibular, e em ambos os trabalhos, foi observado benefícios semelhantes e ausência de complicações devido a paralisia do músculo masseter, confirmado por eletromiografia (Archana, 2016).

O uso de BoNT nas cirurgias de redução de fraturas de mandíbulas, reduz as forças no local e melhora a estabilidade e imobilização, medida considerada mais importante quando a redução não é realizada com fixação interna rígida e se traduz por uma melhoria dos resultados do procedimento (Majid, 2010).

Grande parte das falhas dos implantes dentários é decorrente da sobrecarga oclusal, que pode resultar em complicações biológicas precoces e tardias. A falha precoce é caracterizada pela perda do implante antes da primeira carga protética (independente de carga imediata ou não), devido a osteointegração insuficiente no seu estágio inicial. A falha tardia tem como característica a perda óssea ao redor do implante associada a sobrecarga, o que resulta no desequilíbrio do depósito ósseo e a sua reabsorção e/ou remodelação (Lobbezoo, Brouwers, Cune & Naeije, 2006).

A concentração de forças funcionais e parafuncionais podem induzir a falha nos implantes. As complicações biomecânicas são caracterizadas pela falha de um ou mais componentes do implante, e essas, estão normalmente correlacionados com o bruxismo. O bruxismo é o hábito parafuncional mais relacionado às falhas do tratamento, assim, o uso de BoNT, na fase inicial, com o objetivo profilático, quando depositada nos músculos masseter e temporal pode reduzir os sintomas noturnos, diurnos e da hipertrofia muscular dos masseteres e temporais durante o processo de integração dos implantes (Mijiritsky, Barbu, Loreau, Shohat, Danza & Levin, 2016).

A BoNT, atua em locais específicos nos músculos relacionados a mastigação, reduzindo o tonus muscular e controlando os sintomas da parafunção de uma maneira transitória, sendo, portanto, indicada antes e após os procedimentos cirúrgicos, por permitir que a recuperação tecidual seja mais rápida (Lobbezoo et al., 2006).

2.5 Aplicações terapêuticas em cosmética

O processo de envelhecimento facial ocorre de forma gradual e pode variar de indivíduo para indivíduo. Os principais determinantes da idade da pele incluem a genética, o tabagismo, radiação solar, uso abusivo de álcool, estresse e alimentação desequilibrada (Silva & Brito, 2017).

Com o foto envelhecimento, flacidez da pele e das alterações do volume provocadas pela reabsorção dos tecidos, algumas rugas faciais que antes eram vistas somente durante a expressão facial ativa, como no franzir da fronte ou sorriso, tornam-se marcadas de forma permanente na pele, passando a integrar a face em repouso (Gart & Gutowski, 2016). O uso da BoNT tem se tornado um dos procedimentos cosméticos mais populares dos últimos tempos, com o objetivo prevenir e/ou amenizar o aparecimento de sinais das contrações musculares faciais.

Essa terapia vem sendo utilizada para o tratamento das linhas de expressão que incluem as linhas glabellares, linhas horizontais da testa, pés de galinha, linhas nasais, labiais, mento e pescoço (Gart & Gutowski, 2016; Silva & Brito, 2017).

2.6.1 Linhas frontais e glabellares

As rugas dinâmicas da testa e do complexo glabellar, são em grande parte resultado da hiperatividade dos músculos frontal, corrugadores do supercílio e prócero, sendo esses os melhores candidatos para a terapia com a BoNT.

O músculo frontal é responsável pelas mímicas de surpresa e interesse. O tratamento com BoNT nessa região, resulta na inibição da contração muscular, além de suavizar as linhas da pele que o recobrem de forma segura e eficaz, atuando na qualidade de vida dos pacientes que relatam melhora da percepção de si mesmo (Yi, Hwang, Son, Yushmanova & Anson., 2019).

O músculo frontal, origina-se na margem supraorbital e de um embricamento de fibras com os músculos prócero, corrugador e orbicular dos olhos. Se insere na galea aponeurótica e é o único músculo responsável pela elevação da sobrancelha. O tratamento com BoNT pode parecer um procedimento simples mas requer uma avaliação criteriosa e conhecimentos anatómicos devido aos diferentes tipos de padrões musculares (Wieder & Moy, 1998; Cartee & Monheit, 2011; Gart & Gutowski, 2016).

Normalmente no tratamento são realizados de 4 a 6 punções, com doses que podem variar entre 10 a 24U (divididas entre eles). O ponto inferior deve ficar a 1,5 cm acima da sobrancelha e usados 2U em cada aplicação com BoNT (Figura 9) (Carruthers et al., 2004; Gart & Gutowski, 2016).

O tratamento do músculo frontal com BoNT melhora as linhas horizontais causadas pelas rugas estáticas, entretanto, para um resultado harmonioso, o complexo glabellar, orbicular dos olhos e músculo nasal, devem passar pelo mesmo processo cosmético. O complexo glabellar é formado pelos corrugadores do supercílio e o prócero. As contrações desses músculos se relacionam com as expressões negativas, tais como preocupação, cansaço e raiva. A hiperatividade desse complexo, provoca linhas perpendiculares à direção das contrações, formando as rugas verticais, horizontais e oblíquas.

Os músculos corrugadores do supercílio originam-se na extremidade medial do arco superciliar (osso frontal), inseridos acima do arco orbital. Sua ação é de elevar os supercílios e a fronte e essa hiperatividade muscular, pode contribuir para as rugas verticais glabellares (Wieder & Moy, 1998; Gart & Gutowski, 2016).

Com relação às doses por músculo, os corrugadores são tratados por meio de injeções em até 5 pontos com 20U no total (dividido entre os pontos de pulsão). A injeção deve ser feita 1 cm acima da borda orbital (Figura 9) (Carruthers, et al., 2004; Jandhyala, 2012; Gart & Gutowski, 2016).

O músculo prócero é um músculo forte, que produz linhas de expressão transversal e horizontal na raiz nasal. Origina-se no osso nasal (fáscia aponeurótica), insere entre os supercílios e se funde com o frontal. A ação desse músculo é o tracionamento para baixo da pele na região medial dos supercílios, deprimindo a sobrancelha. (Wieder & Moy, 1998; Gart & Gutowski, 2016).

O prócero é tratado com doses que variam de 2 a 10 U, distribuídos em 1 ou 2 pontos a 1 cm abaixo da linha imaginária que une as sobrancelhas (Figura 9) (Wieder & Moy, 1998; Carruthers, et al., 2004; Gart & Gutowski, 2016).

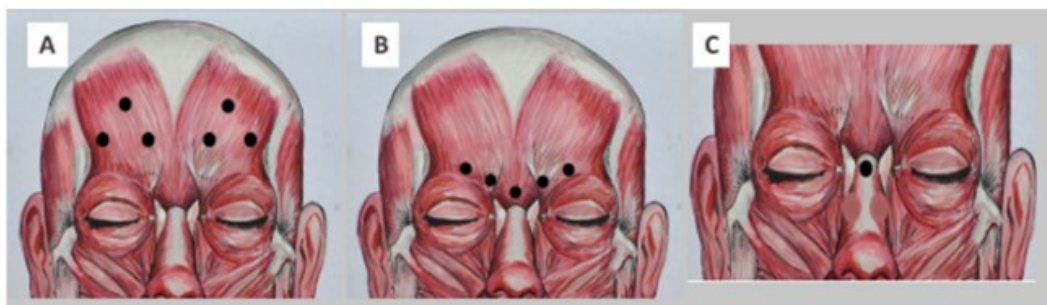


Figura 9: Pontos de aplicação da BoNT em cosmética (A) Pontos de aplicação do músculo frontal; (B) locais típicos de injeção no músculo corrugador; (C) pontos típicos de aplicação do músculo prócero para linhas glabellares. (Retirado de: Gart & Gutowski, 2016).

É importante ressaltar que na literatura existem diferentes escolas e protocolos de aplicação de BoNT. Portanto, na prática clínica, as dosagens, pontos de punção, assim como o padrão muscular, devem ser estabelecidos após a avaliação individual de cada paciente (Jandhyala, 2012).

2.6.2 Região orbital lateral (pés de galinha)

As rugas orbitais laterais comumente conhecidas como “pés-de-galinha”, resultado da hiperatividade muscular que tem como o principal fator, o foto envelhecimento. Essas rugas estão sob influência da contração dos músculos orbiculares das pálpebras, sobretudo no movimento do sorriso. A hiperatividade do músculo orbicular, além de provocar as rugas laterais da órbita, também contribui para ptose de supercílios, tão comum no envelhecimento (Cavallini et al., 2014).

Para evitar os efeitos indesejáveis da BoNT, uma avaliação clínica cuidadosa é fundamental. O objetivo desse tratamento é promover uma aparência relaxada sem causar a imobilização. O tratamento com a toxina resulta na redução das rugas laterais da órbita e contribui para elevação do terço lateral das sobrancelhas. A terapia com BoNT tem demonstrado resultados terapêuticos satisfatórios nessa região tanto para o clínico como para o paciente (Yi et al., 2019).

Em relação aos pontos de aplicação, esses devem seguir alguns protocolos de segurança para restringir o efeito da toxina aos músculos desejados como: a marcação prévia dos locais de injeção, a utilização dum volume mínimo e manutenção de uma distância de 1 cm dos músculos nos quais não se deseja aplicá-la.

A substância deve ser injetada lateralmente à borda orbital, nos grupos musculares que provocam a ruga abrangendo a região do músculo orbicular lateral ao canto dos olhos. A aplicação dos pontos deve ser realizada sempre de modo superficial para evitar intercorrências. São utilizados em média de 2 a 4 U por ponto, totalizando 6 a 12 unidades para cada lado e posicionados a uma distância de 1 a 2 cm do rebordo ósseo. Os efeitos adversos incluem a assimetria do sorriso, ptose labial, edema de pálpebras inferiores, estrabismo, lacrimejamento, e ressecamento dos olhos (Figura 10) (Wieder & Moy, 1998; Carruthers, et al., 2004 Gart & Gutowski, 2016; Khawja et al., 2001).

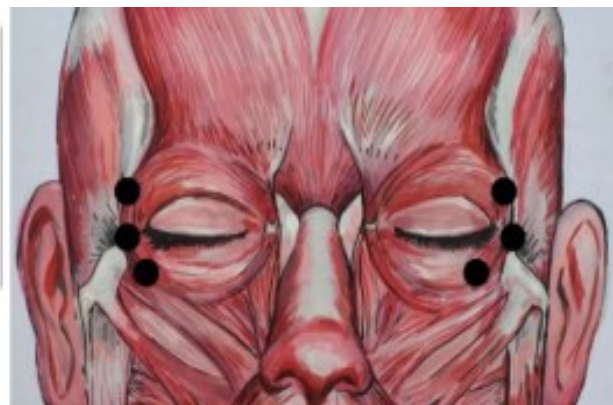


Figura 10: Locais típicos de aplicação na porção superior do músculo orbicular dos olhos, utilizando-se 3 pontos de punção (Retirado de Gart & Gutowski, 2016).

2.6.3 Região nasal

O tratamento das rugas do músculo nasal “bunny lines” com a BoNT tem como objetivo melhorar as linhas causadas pela hiperatividade da porção transversal muscular ou reduzi-las após aplicação da toxina no complexo glabellar, frontal e orbicular dos olhos, onde elas ficam muito visíveis. O conjunto de tratamentos resulta na harmonia da face, contudo, quando uma região fica relaxada, o contraste entre esta e a área não tratada poderá ficar acentuado (Gart & Gutowski, 2016).

O músculo nasal origina-se na eminência alveolar dos dentes canino e incisivo lateral superiores e se insere na lâmina tendinosa do dorso do nariz. Sua função é de comprimir o nariz, abaixando discretamente a ponta nasal (Wieder & Moy, 1998; Gart & Gutowski, 2016).

O tratamento da região nasal vai depender da anatomia e disposição das rugas nessa área. Geralmente variam de 1 a 2 pontos de aplicação com doses sugeridas são apenas 2U por lado na porção mais forte e móvel do músculo, com a inserção da agulha feita com a ponta voltada para a região medial, para diminuir a possibilidade de injeção em músculos indesejados (Figura 11) (Carruthers, et al., 2004; Gart & Gutowski, 2016).

É possível manter bons resultados estéticos realizados de 1 a 2 pontos bilaterais de aplicação na porção mais alta do músculo, evitando punções muito próximas ao músculo levantador da asa do nariz (Figura 11). Nos efeitos adversos, pode ocorrer a ptose labial e lacrimejamento (Carruthers, et al., 2004; Gart & Gutowski, 2016).



Figura 11: Locais típicos de aplicação de BoNT para redução da tensão muscular do músculo nasal (Retirado de Gart & Gutowski, 2016).

2.7 Aplicações terapêuticas no sorriso gengival

Segundo Valo (1995), o sorriso é uma das mais importantes expressões faciais da vida social dos seres humanos e é essencial para expressar amizade, consentimento e apreciação entre os indivíduos.

Um dos pontos em destaque na medicina dentária é a crescente busca dos pacientes para as resoluções dos problemas estéticos relacionados ao sorriso, fator citado por muitos como essencial e diretamente relacionado com a jovialidade, felicidade, beleza, bem-estar, comunicação e estabelecimento das relações sociais (Matos, Valle, Mota & Naves, 2017).

Um sorriso cosmeticamente harmonioso, sofre a influência da união de três elementos: dentes, gengiva e lábios. A exposição gengival acima de 3mm entre a implantação dos dentes e a linha inferior do lábio superior durante o sorriso, é conhecida como sorriso gengival (SG) (Figura 12). (Nunes, Teixeira, Guevara, Ferrão Junior & Leandro, 2015; Mostafa, 2018).

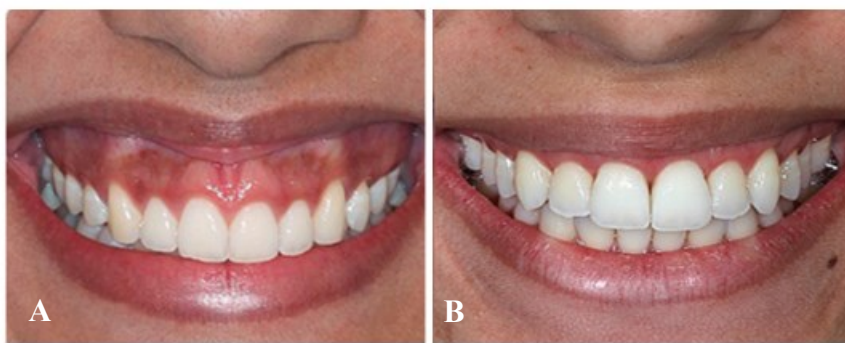


Figura 12: BoNT e sorriso gengival - (A) sorriso gengival com > de 4mm de exposição gengival (antes de intervenção); (B) paciente após intervenção com BoNT. (Retirado de: <https://esteticaodontologia.com.br>).

Diferentes fatores estão envolvidos na etiologia do SG, dentre eles podemos citar: hiperplasia inflamatória e/ou hereditária, erupção passiva e mordida profunda, crescimento vertical da maxila, extrusão dento-alveolar; dimensão vertical alta e lábios superiores curtos e hiperativos (Bhola, Fairbairn, Kolhatkar, Chu, Morris, de Campos, 2015).

Os principais músculos envolvidos no SG são o levantador do lábio superior e da asa nasal, o zigomático menor, zigomático maior, levantador do ângulo da boca e o depressor do septo nasal. Todos atuam em conjunto e cada músculo possui uma função que determina a classificação do SG (Seixas et al., 2011).

O SG pode ser classificado de acordo com a musculatura envolvida: sorriso gengival anterior, posterior, misto e assimétrico no sorriso gengival anterior. Os principais músculos envolvidos no SG anterior são os elevadores do lábio superior e da asa nasal, no sorriso gengival posterior os zigomáticos maiores e os zigomáticos menores. No sorriso assimétrico, é necessária uma avaliação individual para identificar a musculatura envolvida, entretanto, normalmente os músculos levantadores do lábio superior e/ou zigomático maior ou menor estão envolvidos (Matos et al., 2017)

A correção do SG pode ser realizada através de diferentes modalidades terapêuticas como por exemplo, ortodontia, gengivectomia, cirurgia de reposicionamento labial, miectomias e cirurgia de ortognatia, contudo, grande parte dos procedimentos são cirúrgicos e nem sempre bem aceitos pelo paciente. A BoNT foi descrita como um tratamento alternativo e eficaz de forma a auxiliar ou substituir os procedimentos cirúrgicos existentes (Bhola et al., 2015; Nunes et al., 2015; Senise, Marson, Progiante &

Silva, 2015; Matos et al., 2017).

O tratamento corretivo com BoNT além de pouco invasivo, é um procedimento simples, rápido e efetivo no tratamento do SG, pois trata a exposição de gengiva, devolvendo a estética para o paciente, principalmente em pacientes com hiperfunção dos músculos envolvidos no sorriso (Mostafa, 2018). Além disso, o efeito temporário dessa abordagem é vantajoso tanto para o paciente como para o médico dentista, pois, caso os resultados não atinjam as expectativas, o efeito é transitório, favorecendo assim, as duas partes (Mazzuco & Hexsel, 2010; Senise et al., 2015; Nasr, Jabbour, Sidaoui, Haber, Kechichian 2016).

Para essa abordagem terapêutica, é necessário uma correta avaliação e análise sistematizada do sorriso e da posição de repouso dos lábios por existir diferentes tipos de exposição gengival. Apenas após um diagnóstico individualizado que se pode propor um correto plano de tratamento (Mazzuco & Hexsel, 2010; Nunes, et al., 2015).

A zona de aplicação da BoNT para o SG é um dos passos mais importantes desse procedimento. Existem diferentes protocolos. Comumente, para marcar os locais de punção é necessário que o paciente contraia o lábio superior, como se estivesse fazendo um sorriso forçado. Quando os lábios em repouso, esse ponto coincide com a distância horizontal de 1 cm a partir da asa do nariz e 3 cm no sentido vertical da comissura da boca (Figura 13) (Hwang, 2009).

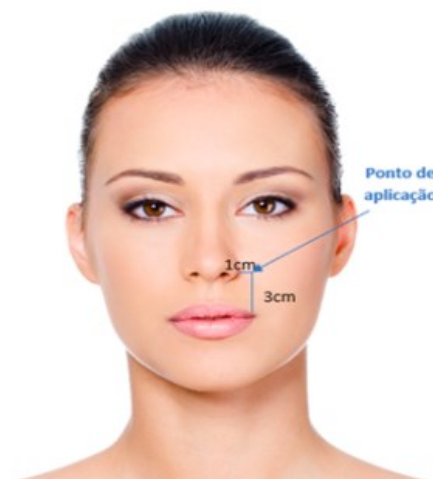


Figura 13: Ponto de aplicação de BoNT para correção do sorriso gengival (Própria autoria).

A dosagem recomendada é de 2U a 4U por ponto em pacientes com mais de 3mm de exposição gengival e as punções devem ser feitas na mesma altura e com a mesma proporção, para evitar intercorrências assimétrica (Barbosa & Barbosa 2017). Entretanto, o número de unidades aplicada varia em função da severidade da musculatura envolvida e dos diferentes protocolos existentes (Senise et al., 2015).

Os efeitos após a terapia com BoNT podem ser observados entre o 1º e 7º dia e o efeito máximo entre 7 a 14 dias, a duração dos resultados podem variar de 3 a 6 meses (Souza, Oliveira, Oliveira & Costa, 2015).

Segundo Nasr et al (2016), na prática clínica da BoNT, os efeitos adversos podem ocorrer num período de 1 a 7 dias e que inclui: reações alérgicas, dor na região aplicada, cefaleia, rigidez muscular, ptose labial exagerada e sorriso assimétrico, entretanto, se o procedimento for bem realizado, os efeitos colaterais são mínimos.

A utilização da BoNT está indicada e demonstra eficácia e segurança no tratamento do SG, contudo, o domínio da técnica e o conhecimento da anatomia da face, são ferramentas essenciais durante a terapia, evitando efeitos colaterais indesejados como ptose labial e assimetria do sorriso.

III. Conclusões

- A BoNT é um recurso terapêutico eficaz, minimamente invasivo, previsível, seguro e fundamentado em evidências científicas para o tratamento de diferentes patologias.
- A maioria dos autores concorda que a BoNT é uma alternativa de tratamento viável para a medicina dentária e que seu uso demonstrou efeito benéfico nos casos analisados. Essa terapia tem um impacto positivo na vida dos pacientes e uma significativa melhora em relação à qualidade de vida.
- Na harmonização facial, houve um aumento na procura para tratar as linhas dinâmicas, consequentes de fatores externos que propiciaram um envelhecimento antecipado. A aplicação de BoNT, um dos tratamentos mais utilizados, mostra resultados satisfatórios principalmente nas rugas de expressão do terço superior da face.
- Os profissionais devem considerar não apenas seus benefícios, mas também as possibilidades da ocorrência de efeitos adversos. O médico dentista deve analisar o paciente como um todo e os exames complementares são de grande importância para que seja indicado a melhor alternativa de tratamento.
- Como o médico dentista possui conhecimento sobre as estruturas da cabeça e pescoço, pode e deve tratar patologias da face e cavidade oral de forma conservadora e segura com a aplicação da toxina botulínica, desde que possua treinamento específico e conhecimento sobre o seu uso.
- Apesar do seu sucesso ser evidente, são necessários mais estudos para que a aplicação da BoNT seja realizada da maneira mais segura e eficaz possível de forma a otimizar sua ação.

IV. Bibliografia

- Alouf, E., Murphy, T. & Alouf, G. (2019). "Botulinum Toxin Type A: Evaluation of Onset and Satisfaction." *Plastic surgical nursing: The Official Journal of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgical Nurses*, 39 (4), pp. 148-156.
- Al-Wayli, H. (2017). Treatment of Chronic Pain Associated with Nocturnal Bruxism with Botulinum Toxin. A Prospective and Randomized Clinical Study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(1), pp. 112-117.
- Antonia, M.D., de Oliveira Netto, R.M., Sanches, M.L, Guimarães, A.S. (2013) Jaw muscles myofascial pain and botulinum toxin. *Revista Dor*, 14, pp. 52-57.
- Archana, M.S. (2016). Toxin yet not toxic: Botulinum toxin in dentistry Department of Oral Medicine and Radiology. *Saudi Dental Journal*, 28(2), pp. 63-69.
- Alvarez-Pinzon, N., Sigua-Rodriguez, E.A., Goulart, D.R., Filho, I. (2018). Toxina Botulínica para el Tratamiento de los Desórdenes Temporomandibulares. *International Journal of Odontostomatology*, 12(2), pp. 103–109.
- Azam, A., Manchanda, S., Thotapalli, S, Kotha S. (2015). Botox therapy in dentistry: A Review. *International Oral Health*, 7(2), pp. 103–105.
- Balbinot, L. F. (2010). Toxina Botulínica do tipo A. *Bruxismo*. São Paulo: Artes Médicas.
- Barbero, P., Busso, M., Tinivella, M., Artusi, C.A., De Mercanti, S., Cucci, A., ...Clerico, M. (2015). Long-term follow-up of ultrasound-guided botulinum toxin-A injections for sialorrhea in neurological dysphagia. *Journal of Neurology* 262, pp. 2662–2667.
- Barbosa, C.M.R. & Barbosa, J.R.A. (2017). *Toxina botulínica em odontologia*. (1ª ed.) Rio de Janeiro: Elsevier, pp. 64.
- Bentsianov B., Francis A., Blitzer A. (2004). Botulinum toxin treatment of temporomandibular disorders, masseteric hypertrophy, and cosmetic masseter reduction. *Operative Techniques in Otolaryngology*, 15, pp. 110–113.
- Bhola, M., Fairbairn, P., Kolhatkar, S., Chu, S., Morris, T., de Campos, M. (2015). LipStaT: The Lip Stabilization Technique— Indications and Guidelines for Case

- Selection and Classification of Excessive Gingival Display. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 35(4), pp. 549-559.
- Borges, R.N., Melo, M., Barcelos, B.A., Carvalho Junior, H., Santos, A. S.R.B.R., Honorato, I.S.S. (2013). Efeito da toxina botulinica na terapeutica da cefaleia tipo tensional. *Revista Odontológica do Brasil Central*, 21(61).
- Calixtre, L. B., Moreira, R. F. C., Franchini, G. H., Albuquerque-Sendín, F., & Oliveira, A. B. (2015). Manual Therapy for the Management of Pain and Limited Range of Motion in Subjects with Signs and Symptoms of Temporomandibular Disorder: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of Oral Rehabilitation*, 42(11), pp. 847–861.
- Carrara, S.V., Conti, P.C.R. & Barbosa, J.S. (2010). Termo do 1º Consenso em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 15(3), pp. 114-120.
- Carruthers J, Fagien S & Matarasso SL. (2004). Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in facial aesthetics. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 114(6), pp. 1-22.
- Cartee, T. V. & Monheit, G. D. (2011). An Overview of Botulinum Toxins: Past, Present, and Future. *Clinics in Plastic Surgery*, 38(3), pp. 409–426.
- Chang, Y.S., Chang, C.C., Shen, J.H., Chen, Y.T., Chan, K. (2015). Nonallergic Eyelid Edema After Botulinum Toxin Type A Injection. *Medicine*, 94(38), pp.1-4.
- Cavallini, M. et al. (2014). Safety of botulinum toxin A in aesthetic treatments: a systematic review of clinical studies. *Dermatologic Surgery*, 40(5), pp. 525-536
- Charles, P.D. (2004). Botulinum neurotoxin serotype A: a clinical update on non-cosmetic uses. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 22(6), pp.11-23.
- Connelly, S. T., Myung, J., Gupta, R., Tartaglia, G. M., Gizdulich, A., Yang, J., & Silva, R. (2017). Clinical Outcomes of Botox Injections for Chronic Temporomandibular Disorders: Do We Understand How Botox Works on Muscle, Pain, and the Brain? *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(3), pp. 322–327.
- Cote, T.R., Mohan, A.K., Polder, J.A., Walton, M.K., Braun, M.M. (2005). Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the us food and drug

- administration in therapeutic and cosmetic cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(3), pp. 407-415.
- Cruz, M.C., da Cruz, L.C., da Cruz, M.C.C, de Camargo, R.P. (2017). Cefalea tensional: revisión de la literatura. *Archives of Health Investigation*, 6(2), pp. 53-58.
- Da Silva, J.F.N. (2012). A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações Universidade do Porto – mestrado em medicina legal, Porto, Portugal, pp. 1-53.
- Dashtipour, K., Bhidayasiri, R., Chen, J.J., Jabbari, B., Lew, M., Torres-Russotto, D. (2017). Rimabotulinumtoxin B in sialorrhea: a systematic review of clinical trials. *Movement Disorders*, 3(4), pp. 1051–1062.
- De Carli, B. M., Magro, A. K., Souza-Silva, B. N., Matos, F., De Carli, J. P., Paranhos, L. R., & Magro, E. D. (2016). The effect of laser and botulinum toxin in the treatment of myofascial pain and mouth opening: A randomized clinical trial. *Journal of Photochemistry and Photobiology* ;159, pp. 120–123.
- De Leeuw, R. (2010). Dor Orofacial: guia de avaliação, diagnóstico e tratamento. (4^a ed.) São Paulo: Quintessence.
- Diener, H.C., Dodick, D.W., Aurora, S.K., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., Lipton, R.B., ... Brin, M.F. (2010) Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*, 30(7), pp. 804–814.
- Dressler, D. & Benecke, R. (2007). Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disability and Rehabilitation*, 29(23), pp.1761–1768.
- Fedorowicz, Z., Van Zuuren, E.J., Schoones, J. (2013). Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 21(1), pp. 1-7.
- Gart, M.S. & Gutowski, K.A. (2016). Overview of Botulinum Toxins for Aesthetic Uses. *Clinics in Plastic Surgery*, 43(3), pp. 459–471.
- Graziano, P., Orabona, G. D., Astarita, F., Ponzio, L. M., Nunziata, R., Salzano, G., ...Califano, L. (2016). Bilateral hypertrophy of masseteric and temporalis muscles, our fifteen patients and review of literature. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20, pp. 7-11.

- Huang, W., Foster, J.A. & Rogachefsky, A.S. (2000). Pharmacology of botulinum toxin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 43(2 Pt 1), pp. 249–259.
- Hoque, A., McAndrew, M. (2009). Use of botulinum toxin in dentistry. *Ny State Dentistry Journal*, New York, pp. 52-55.
- Hwang, W-S. (2009). Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin. *The Angle Orthodontist*, 79, pp.70-77.
- International Headache Society (IHS). (2013). Headache Classification Subcommittee. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*, 33(9), pp. 629-808.
- Jandhyala, R. (2012). Relative potency of incobotulinumtoxin-A vs onabotulinumtoxin-A a meta-analysis of key evidence. *Journal of Drugs in Dermatology*, 11(6), pp. 731–736.
- Jankovic, J., Vuong, K.D. & Ahsan J. (2003). Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology*, 60(7), pp.1186–1188.
- Jankovic, J. (2017). Botulinum toxin: State of the art. *Movement Disorders*, 32(8), pp.1131–1138.
- Jankovic, J. (2018). An update on new and unique uses of botulinum toxin in movement disorders. *Toxicon*, 147, pp. 84–88.
- Jost, W.H., Friedman, A., Michel, O., Oehlwein, C., Slawek, J., Bogucki, A., ... Blitzer, A. (2020). Long-term incobotulinumtoxin A treatment for chronic sialorrhea: Efficacy and safety over 64 weeks. *Parkinsonism & Related Disorders*, 70, pp. 23-30.
- Kebede, B. & Megersa, S. (2011) Idiopathic masseter muscle hypertrophy. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 21, pp. 209-212.
- Klein, F.H.M.S de., Brenner, F.M., Sato, M.S., Robert, F.M.B.R. (2014). Lower facial remodeling with botulinum toxin type A for the treatment of masseter hypertrophy. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 89(5), pp. 878-884.
- Kukreja, R. & Singh, B.R. (2015). The botulinum toxin as a therapeutic agent: molecular and pharmacological insights. *Research and Reports in Biochemistry*, 5, pp. 173-183.

- Kumar S. (2017). The emerging role of botulinum toxin in the treatment of orofacial disorders: literature update. *Asian Journal Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(9), pp. 21–29.
- Lakraj, A.A., Moghimi, N., Jabbari, B. (2013). Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel)*, 5(5), pp. 1010-1031.
- Laskin, D.M. (2012) Botulinum toxin A in the treatment of myofascial pain dysfunction: The case against its use. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 70, pp. 1240-1242.
- Lee, S.J., McCall, W.D. Jr., Kim, Y.K., Chung, S.C., Chung, J.W. (2010). Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(1), pp. 16-23.
- Lobbezoo, F., Brouwers, J.E., Cune, M.S., Naeije, M. (2006). Dental implants in patients with bruxing habits. *Journal of Oral Rehabilitation*, 33(2), pp. 152–159.
- Lobbezoo, F., Ahlberg, K. G., Raphael, P. Wetselaar, A.G. Glaros, T. Kato, V., ... Koyano, G. J. Lavigne, Svensson, D, Manfredini. (2018). International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *Journal of Oral Rehabilitation*, pp. 1-8.
- Long H, Liao Z, Wang Y, Liao L, Lai W. (2012). Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidence-based review. *International Dental Journal*, 62(1), pp.1-5.
- Machado, E., Zuchetto, L., Santos, D., Custódio, L. G., & Cunali, P. A. (2012). Botulinum Toxin for Treating Muscular Temporomandibular Disorders: A Systematic Review Botulinum Toxin for Treating Muscular Temporomandibular Disorders: A systematic review special article. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 17(66), pp. 167–171.
- Majid, O. (2010). Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 39(3), pp. 197-207.
- Marciano, A., Aguiar, U., Vieira, P.G.M., Magalhães, S.R. (2014). Botulinum toxin and its application in dentistry. *Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do rio Verde*, 4(1), pp. 65-75.

- Matos, M. B. Valle, L.S.E.M.B., Mota, A.R., Naves, R.C. (2017). O uso da Toxina Botulínica na correção do sorriso gengival - Revisão de Literatura. *Brazilian Society of Periodontology*, 27(3), pp. 29–36.
- Mazzuco, R. & Hexsel, D. (2010). Gummy smile and botulinum toxin: a new approach based on the gingival exposure area. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(6), pp. 1042-1051.
- Metelo, C. S. (2014). Aplicações Terapêuticas da Toxina Botulínica. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal.
- Mijiritsky, E., Barbu, H., Lorean, A., Shohat, I., Danza, M., Levin, L. (2016). Use of Implant-Derived Minimally Invasive Sinus Floor Elevation: A Multicenter Clinical Observational Study with 12- to 65-Month Follow-Up. *Journal of Oral Implantology*, 42(4), pp. 343–348
- Mittal, R., Single, M. & Aggarwal, H. (2017). Healing Effect of Botox in Dental Office. *Journal of Oral Health and Community Dentistry*, 11, pp. 13–18.
- Montal, M. (2010). Botulinum neurotoxin: a marvel of protein design. *Annual. Review of Biochemistry*. 79, pp. 591–617.
- Mostafa, D. (2018). A successful management of sever gummy smile using gingivectomy and botulinum toxin injection: a case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 42, pp. 169-174.
- Muñoz Lora, V.R.M., Del Bel Cury, A.A., Jabbari, B., Lackovic, Z. (2019). Botulinum Toxin Type A in Dental Medicine. *Journal of Dental Research*, 98(13), pp. 1450-1457.
- Narayanaswami, G. T., Tarulli, A., Raynor, E., Gautam, S., Tarsy, D., & Gronseth, G. (2016). Drooling in Parkinson's disease: A randomized controlled trial of incobotulinum toxin A and meta-analysis of Botulinum toxins. *Parkinsonism & Related Disorders*, 30, pp. 73-77.
- Nasr, M.W., Jabbour, S.F., Sidaoui, J.A., Haber, R.N., Kechichian, E.G. (2016). Botulinum Toxin for the Treatment of Excessive Gingival Display: A Systematic Review, *Aesthetic Surgery Journal*, 36 (1), pp. 82–88.

- Nunes, L., Teixeira, S., Guevara, H.A.G., Ferrão Junior, J.P., Leandro, L.F.L. (2015). Tratamiento de la sonrisa gingival con la toxina botulínica tipo A: caso clínico. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 37(4), pp. 229-23.
- Park, K-S., Lee, C-H & Lee, J-W. (2016). Use of a botulinum toxin A in dentistry and oral and maxillofacial surgery. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*. 16, pp. 151.
- Pedraza, M. I., de la Cruz, C., Ruiz, M., López-Mesonero, L., Martínez, E., de Lera, M., & Guerrero, Á. L. (2015). Onabotulinumtoxin A treatment for chronic migraine: experience in 52 patients treated with the PREEMPT paradigm. *Springerplus*, 4, pp. 176.
- Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R., Montecucco, C. (2017). Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacological Reviews*. 69(2), pp. 200-235.
- Pontes, L.S. & Prietsch, S.O.M. (2019). Bruxismo do sono: estudo de base populacional em pessoas com 18 anos ou mais na cidade de Rio Grande, Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 22.
- Quezada-Gaon, N. & Wortsman Carrasco, J.E. (2016). Comparison of clinical marking and ultrasound-guided injection of Botulinum type A toxin into the masseter muscles for treating bruxism and its cosmetic effects. *Journal of Cosmetic Dermatology* 15(3), pp. 238–244.
- Rao, L.B., Sangur, R., Pradeep, S. (2011). Application of Botulinum toxin type A: an arsenal in dentistry. *Indian Journal of Dental Research*, 22(3), pp. 440–445.
- Redaelli A., Battistella M. (2017). Masseter Treatment with Botulinum Toxin A for parafunctions and quadrilateralized patients. *Medical Research Archives*, 5(7).
- Restivo, D. A., Panebianco, M., Casabona, A., Lanza, S., Marchese-Ragona, R., Patti, ...Quartarone, A. (2018). Botulinum toxin A for sialorrhea associated with neurological disorders: evaluation of the relationship between effect of treatment and the number of glands treated, *Toxins (Basel)*, 10(2), pp. 55.
- Rodrigues, D.C., Lauria, A., Medeiros, R.C de, Mayrink, G., Moreira, R.W.F. (2013). Hipertrofia Unilateral do Músculo Masséter: Relato de Caso. *Revista cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial*, 13(4), pp. 23.

- Rodwell, K., Edwards, P., Ware, R.S., Boyd, R. (2012). Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: a systematic review. *Developmental medicine & Child Neurology*, 54(11), pp. 977-987.
- Ruiz-Rodriguez, R. & Martin-Gorgojo A. (2015). Diez errores a evitar en la inyección de toxina botulínica. *Actas Dermo-sifiliográficas*, 106(6), pp. 458-464.
- Schantz, E. J., & Johnson, E. A. (1992). Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiological reviews*, 56(1), pp. 80–99.
- Seixas, M. R., Costa-Pinto, R. A., De Araújo, T. M. (2011). Checklist dos aspectos estéticos a serem considerados no diagnóstico e tratamento do sorriso gengival. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 16 (2), pp. 131–157.
- Senise, I.R., Marson, F.C., Progiante, P.S., Silva, C.O. (2015). O uso de toxina botulinica como alternativa para o tratamento do sorriso gengival causado pela hiperatividade do lábio superior. *Revista Uningá Review*, 23(3), pp. 104-110.
- Sharav Y & Benoliel R. (2017). Mialgia, Dor Miofascial, Cefaléia do tipo tensional e Fibromialgia. *Dor Orofacial e Cefaleias (2ªEd)*, Quintessence, 8, pp. 205-211.
- Shim, Y. J., Lee, M. K., Kato, T., Park, H. U., Heo, K., & Kim, S. T. (2014). Effects of Botulinum Toxin on Jaw Motor Events during Sleep in Sleep Bruxism Patients: A Polysomnographic Evaluation. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 10(3), pp. 291-298.
- Shim, Y.J., Lee, H.J., Park, K.J., Kim, H.T., Hong, I.H., Kim, S.T. (2020). Botulinum Toxin Therapy for Managing Sleep Bruxism: A Randomized and Placebo—Controlled Trial. *Toxins*, 12, pp. 168.
- Silva, O.M. & Brito, J.Q.A. (2017). O avanço da estética no processo de envelhecimento: uma revisão de literatura, Id on Line *Revista Multidisciplinar e de Psicologia*, 11 (35), pp. 424- 440.
- Singh, BR. (2006). Botulinum neurotoxin structure, engineering, and novel cellular trafficking and targeting. *Neurotoxicity Research*, 9(2-3), pp. 73–92.
- Sipahi Calis, A., Colakoglu, Z., Gunbay S. (2019). The use of botulinum toxin-A in the treatment of muscular temporomandibular joint disorders. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* 120(4), pp. 322–325.

- Slade, G.D., Fillingim, R.B., Sanders, A.E., Bair, E., Greenspan, J.D., Ohrbach, R., ...Maxiner, W. (2013). Summary of findings from the OPPERA prospective cohort study of incidence of first onset temporomandibular disorder: implications and future directions. *The Journal of Pain*, 14(12), pp. 116-124.
- Soares, P. & Baptista, R. (2005). Toxicologia e Análises Toxicológicas I, Tipos de Botulismo, Universidade de Farmácia FFUP, acedido em 23/02/2020 . <http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0405/toxina_botulinica/template.htm>.
- Souza, G., Oliveira, R.C.G., Oliveira, R.C.G, Costa, J.V. (2015). The use of botulinum toxin type A in the correction of the gingival smile. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 12(2), pp. 18-22.
- Sposito, M. M. de M. (2009). Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. *Acta fisiátrica*, 16(1), pp. 25–37.
- Srivanitchapoom P., Pandey S., Hallett M. (2014). Drooling in Parkinson's disease: a review, *Parkinson and Related Disorders*, 20, pp.1109–1118.
- Tighe, A., & Schiavo, G. (2013). Botulinum neurotoxins: mechanism of action. *Toxicon*, 67, pp. 87–93.
- Vashishta, R., Nguyen, S.A., White, D.R., Gillespie, M.B. (2013). Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea: a meta-analysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 148(2), pp.191–196.
- Valo, T.S. (1995). Anterior esthetics and the visual arts: beauty, elements of composition, and their clinical application to dentistry. *Current Opinion in Cosmetic Dentistry*, pp.24-32.
- Wieder, J.M. & Moy, R.L. (1998). Understanding botulinumtoxin. Surgical anatomy of the frown, forehead, and periocular region. *Dermatologic Surgery*, 24(11), pp. 1172–1174.
- Yi, D.J., Hwang, S., Son, J., Yushmanova, I., Anson, S. K. (2019). St Rose S. Real-World Safety and Effectiveness of OnabotulinumtoxinA Treatment of Crow's Feet Lines and Glabellar Lines: Results of A Korean Postmarketing Surveillance Study. *Clinical, Cosmetic and Investigation Dermatology*, 12, pp. 851–856.

V. Anexos

Anexo I – Usos terapêuticos da toxina botulínica (Adaptado de Azam et al., 2015)

Desordem	Subtipo
Distonia focal <ul style="list-style-type: none"> Involuntária, constante ou atividade muscular com espasmo padronizado 	<ul style="list-style-type: none"> Distonia cervical Blefarospasmo Distonia da laringe Distonia de membros Distonia oromandibular Distonia orolingual Distonia dos músculos do tronco
Espasticidade <ul style="list-style-type: none"> Aumento do tônus muscular dependente da velocidade 	<ul style="list-style-type: none"> Derrame Traumatismo crâniano Paralisia cerebral Esclerose múltipla Lesão da medula espinal
Distúrbios não distônicos da atividade muscular involuntária	<ul style="list-style-type: none"> Espasmo hemifacial Tremor Tiques Mioquimia e sincinesia Mioclonia Cãibras musculares hereditárias
Estrabismo e nistagmo <ul style="list-style-type: none"> Desordem do movimento ocular conjugado e movimento rítmico involuntário rápido dos olhos. Transtornos de espasmo muscular localizado e dor	<ul style="list-style-type: none"> Lombalgia crônica Síndrome da dor miofascial Distúrbios da articulação temporomandibular associados ao aumento da atividade muscular Dor de cabeça por tensão Dor de cabeça por enxaqueca Dor de cabeça cervicogénica
Distúrbios hiperativos dos músculos lisos	<ul style="list-style-type: none"> Dissinergia do esfíncter detrusor Acalasia cardíaca Fissuras anais crônicas
Uso cosmético	<ul style="list-style-type: none"> Linhas faciais hipercinéticas Faixas musculares do platisma hipertrófico
Distúrbios do suor	<ul style="list-style-type: none"> Hiperidrose axilar e palmar Síndrome de Frey

Anexo II – Questionário de avaliação da escala de Merz de 5 pontos. Reproduzido com permissão (Retirado de Alouf, Murphy & Alouf, 2019).

Pre and Daily Patient Assessment
Pre and Daily Researcher Assessment

Date: _____
Patient ID: _____

Merz Aesthetics-Scales
Evaluation of Frown Lines

Glabella Lines – At Rest

Merz Aesthetics
scales

Circle the number that best indicates your glabella lines while relaxed



No
glabella lines

Mild
glabella lines

Moderate
glabella lines

Severe
glabella lines

Very severe
glabella lines

0

1

2

3

4

Glabella Lines – Dynamic

Merz Aesthetics
scales

Circle the number that best indicates your glabella lines while frowning



No
glabella lines

Mild
glabella lines

Moderate
glabella lines

Severe
glabella lines

Very severe
glabella lines

0

1

2

3

4